

Aus dem Pharmakologischen und Toxikologischen Institut
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Forth

PROTEKTIVE WIRKUNG VON TRIMETHYL-HESPERIDIN-CHALCON UND
RUSCUS ACULEATUS AUF DIE DURCH ETACRYNSÄURE GESCHÄDIGTE
GLATTE MUSKULATUR DER ISOLIERTEN PFORTADER DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Maria Magdalena Obermayr

aus

Berghofen

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Februar 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

I. Einführung	1
II. Die Bedeutung der Sprache - Schriftlichkeit	2
III. Die Entwicklung der Sprache	3
IV. Die Entwicklung der Schrift	4
V. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	5
VI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	6
VII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	7
VIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	8
IX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	9
X. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	10
XI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	11
XII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	12
XIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	13
XIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	14
XV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	15
XVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	16
XVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	17
XVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	18
XIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	19
XX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	20
XXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	21
XXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	22
XXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	23
XXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	24
XXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	25
XXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	26
XXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	27
XXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	28
XXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	29
XXX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	30
XXXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	31
XXXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	32
XXXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	33
XXXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	34
XXXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	35
XXXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	36
XXXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	37
XXXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	38
XXXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	39
XL. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	40
XLI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	41
XLII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	42
XLIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	43
XLIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	44
XLV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	45
XLVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	46
XLVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	47
XLVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	48
XLIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	49
L. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	50
LI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	51
LII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	52
LIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	53
LIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	54
LV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	55
LVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	56
LVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	57
LVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	58
LIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	59
LX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	60
LXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	61
LXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	62
LXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	63
LXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	64
LXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	65
LXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	66
LXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	67
LXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	68
LXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	69
LXX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	70
LXXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	71
LXXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	72
LXXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	73
LXXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	74
LXXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	75
LXXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	76
LXXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	77
LXXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	78
LXXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	79
LXXX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	80
LXXXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	81
LXXXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	82
LXXXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	83
LXXXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	84
LXXXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	85
LXXXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	86
LXXXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	87
LXXXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	88
LXXXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	89
LXXXX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	90
LXXXXI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	91
LXXXXII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	92
LXXXXIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	93
LXXXXIV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	94
LXXXXV. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	95
LXXXXVI. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	96
LXXXXVII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	97
LXXXXVIII. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	98
LXXXXIX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	99
LXXXXX. Die Entwicklung der Schriftlichkeit	100

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.1. Einleitung	1
1.2. Untersuchte Pharmaka - geschichtlicher Überblick und Wirkung	3
1.2.1. Trimethyl-Hesperidin-Chalcon	3
1.2.2. Ruscus aculeatus	8
2. Methodik	12
2.1. Versuche an isolierten Organen	12
2.2. Präparation der Tiere und Gewinnung der Präparate	12
2.3. Organbäder und Meßtechnik	13
2.4. Verwendete Substanzen und Lösungen	15
2.5. Versuchsdurchführung	16
2.6. Auswertung der Versuche	17
3. Ergebnisse	20
3.1. Allgemeine Bemerkungen	20
3.2. Versuche mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon	22
3.3. Versuche mit Ruscus aculeatus	32
3.4. Kombinationen zwischen Ruscus aculeatus und Trimethyl-Hesperidin-Chalcon	40
4. Diskussion	45
4.1. Trimethyl-Hesperidin-Chalcon	45
4.2. Ruscus aculeatus	47
4.3. Kombinationsversuche	48
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52

1.1. EINLEITUNG

Die Behandlung von Erkrankungen, die dem varikösen Symptomenkomplex zugerechnet werden, stellt auch heute noch eine Crux in den therapeutischen Bemühungen der Medizin dar. Andererseits werden Varizen und deren Folgezustände so häufig am Patientengut angetroffen - man kann ohne Übertreibung von einer Volkskrankheit sprechen -, daß es den Einsatz rechtfertigt, auf diesem Gebiet nach therapeutischen Verbesserungen zu suchen. Zu Beginn aller Beschwerden steht der gestörte venöse Rückfluß. Durch diese Abflußstörung, einer damit verbundenen Ernährungsstörung des Gewebes und demzufolge einer Gefäßwandschädigung und einer erhöhten kapillären Permeabilität, kommt es zum kapillären Stauungsödem als Ausdruck der venösen Dekompensation, das den Weg für alle späteren Komplikationen, wie z.B. für eine Thrombophlebitis, eine Stauungsdermatose, ein superinfiziertes Ekzem, eine Dermatosklerose oder bis hin zum Ulcus cruris bereitet.

Im Mittelpunkt aller therapeutischen Bemühungen steht somit die Verbesserung des venösen Rückflusses, bzw. die Ausschwemmung der Ödeme. Neben chirurgischen Interventionen und physikalischen Maßnahmen haben vor allem konservative Behandlungsverfahren ihren Platz im Therapieprogramm. Dabei findet auch die lokale und systemische medikamentöse Behandlung ihre Anwendung. In den letzten Jahrzehnten erweckten im Zuge eines gewissen Umdenkens in der Pharmakologie eine Reihe von natürlich vorkommenden Wirkstoffen, die empirisch und in der Volksmedizin schon seit Jahrhunderten Verwendung fanden, erneut Interesse in der pharmakologischen Forschung. Es sind vor allem der Wirkstoff der Roßkastanie, das saure Saponin Aescin, das eine ödem-ausschwemmende Wirkung besitzen soll; die Bioflavonoide, wie z.B. Rutin, Hesperidin oder Quercetin, Wirkstoffe, die in zahlreichen Unterarten in vielen Pflanzen, vor allem auch in Zitrusfrüchten vorkommen, und denen man eine kapilläre Resistenzerrhöhung und Permeabilitätserniedrigung zuschreibt; die Wirkstoffe des stechenden Mäusedorns (*Ruscus aculeatus*), Ruscogenin und

Neoruscogenin, denen ein Einfluß auf die Venentonisierung zukommen soll; und die Wirkstoffe des Virginischen Zauberstrauches (*Hamamelis virginiana*), die einen Einfluß auf die Zirkulation des venösen Blutsystems nehmen könnten.

Aufgabe meiner Untersuchungen war es herauszufinden, inwieweit und ob überhaupt das zu den Bioflavonoiden gehörige Pharmakon Trimethyl-Hesperidin-Chalcon oder ein Extrakt aus *Ruscus aculeatus* oder deren beider Kombination in der Lage sind, eine Schädigung der Venen, insbesondere eine Schädigung deren kontraktiler Elemente zu verhindern; mit anderen Worten ausgedrückt ging es um den prophylaktischen Wert dieser beiden Wirkstoffe.

Die Versuche wurden an isolierten Pfortadern von Ratten durchgeführt, die mit Etacrynsäure unspezifisch geschädigt wurden.

1.2. UNTERSUCHTE PHARMAKA - GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK UND WIRKUNG

1.2.1. Trimethyl-Hesperidin-Chalcon

Das in meinen Versuchen in wässriger Lösung verwendete Trimethyl-Hesperidin-Chalcon gehört zur großen Gruppe der Bioflavonoide. "Die ersten Untersuchungen über die Wirkung der Flavonoidverbindungen wurden im Jahre 1913 durchgeführt" (31). Szent-Györgyi und Mitarbeiter isolierten bei ihren 1936 durchgeführten Untersuchungen über das Vitamin C das "Citrin", einen Extrakt aus Zitrusfrüchten, und entdeckten deren Wirkung auf hämorrhagische Diathesen. Es handelte sich dabei um ein Substanzgemisch aus Flavononglykosiden, denen sie den Namen Vitamin P gaben. "Unter der Bezeichnung Vitamin P wurden schließlich eine ganze Reihe chemisch verschiedener Stoffe verstanden, die P-Wirkung zeigen: Flavone, Flavanone, Flavanole, Catechine, Epicatechine, Phloretin u. a. Es wurde aber in keinem Falle der Beweis dafür erbracht, daß es sich bei den unter dem Namen "Vitamin P" zusammengefaßten Substanzen um Stoffe mit Vitamincharakter handelt. Außer der Bezeichnung "Vitamin P" finden sich in der älteren Literatur auch noch die Namen Permeabilitätsvitamin, Permeabilitätsfaktor, Vitamin C₂, Vitamin C₃ u. a." (3). Die Bezeichnungen rühren von der diesen Substanzen zugesprochenen Fähigkeit her, die kapilläre Resistenz zu erhöhen und die kapilläre Permeabilität zu erniedrigen.

"Dieses neue Vitamin wurde in der Therapie vor allem bei Schädigungen der Kapillaren infolge großer Fragilität, bei Infektionen der Atemwege sowie bei verschiedenen Entzündungszuständen eingesetzt. Die abdichtende Wirkung auf die Kapillaren sowie die damit verbundene antiphlogistische Wirkung, besonders in Verbindung mit Vitamin C, wurde von vielen Autoren bestätigt" (31).

Im Jahre 1950 lehnte das "Joint Committee on Biochemical Nomenclature of the American Society of Biological Chemists and of

the American Institute of Nutrition" den Namen "Vitamin P" ab und gab der ganzen Stoffgruppe den Namen Bioflavonoide, "da sich der Vitamincharakter dieser Verbindungen nicht beweisen ließ" (17). Bioflavonoide sind neben Chlorophyll und Carotinoiden die am häufigsten vorkommenden pflanzlichen Farbstoffe. Sie kommen in zahlreichen Blüten, Früchten, und in anderen Teilen von Pflanzen vor, unter anderem auch in Zitrusfrüchten. Heute bezeichnet man alle Stoffe als Flavonoide, die ein $C_6-C_3-C_6$ Bauprinzip aufweisen. Als Grundstruktur aller Flavonoide im engeren Sinne dient das 2-Phenyl-benzo- γ -pyron.

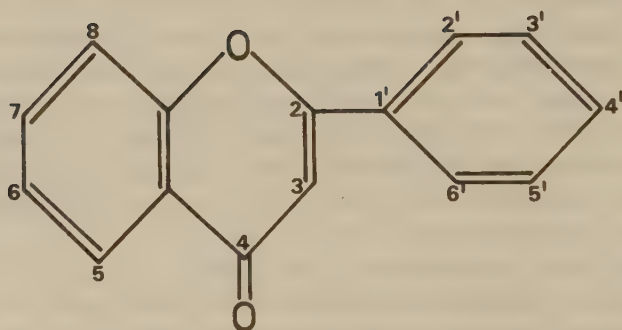


Abb. 1: Strukturformel von 2-Phenyl-benzo- γ -pyron

Durch verschiedene Oxidationsformen erhält man weitere Ausgangsstoffe der Bioflavonoide, die ihrerseits auf verschiedenste Weise substituiert werden können.

Für meine Untersuchungen verwendete ich Trimethyl-Hesperidin-Chalcon, das neben Naringin aus Zitrusfrüchten gewonnen werden kann.

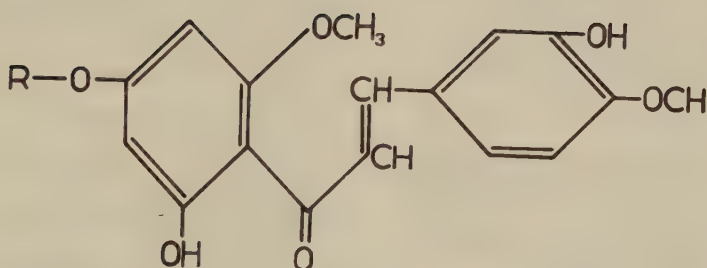


Abb. 2: Strukturformel von Trimethyl-Hesperidin-Chalcon

Es gibt in der Literatur Hinweise für die verschiedensten Wirkungen der Bioflavonoide, die jedoch meist recht unspezifisch und nicht in jedem Falle bewiesen sind und zum Teil sogar bestritten werden. Vor allem Rutin, Quercetin und Hesperidin

haben in der Medizin Bedeutung erlangt.

Förderung der Herzleistung
Schädigung der Herzleistung
Blutdrucksteigerung,
Gefäßkonstriktion
Blutdrucksenkung
Steigerung der Kapillar-
resistenz
Normalisierung erhöhter
Kapillarpermeabilität
Beeinflussung der Blut-
gerinnung
Beeinflussung der Hyper-
lipämie
Beziehungen zur Arterio-
sklerose
Abführende Wirkung
Choleretische Wirkung
Diuretische Wirkung
Anthelmintische Wirkung
Spasmolytische Wirkung
Beziehungen zur Thymus-
drüse
Wirkungen auf das Wachs-
tum
Beeinflussung des Jodstoff-
wechsels der Schilddrüse
Steigerung der Adrenalin-
wirkung
Wirkungen auf den Kohlen-
hydrathaushalt
Östrogene Wirkung

Spermizide Wirkung, Beein-
flussung der Fertilität
Beziehungen zur Nebenniere
Steigerung der Atem-
frequenz
Steigerung der Alkalireserve
Beeinflussung des Kalkstoff-
wechsels
Beeinflussung der Chronaxie
Einfluß auf Schock und
Anaphylaxie
Bakterizide Wirkung
Antiviruswirkung
Insektizide Wirkung
Hemmung der antibiotischen
Wirkung
Oxydoreduktionswirkung
Spareffekt für Ascorbinsäure
Depotwirkung, Resorptions-
verzögerung
Enzymaktivierung, Enzymhem-
mung
Schutz gegen Strahlen-
wirkungen
Schutz gegen Sonnenlicht-
einwirkung
Hemmung der Muskelaktion
Beeinflussung des Tumor-
wachstums
Hemmung der Fettoxydation
Wirkungen bei Kostschäden

Tab. 1: Den Bioflavonoiden zukommende Wirkungen nach Böhm

Ich darf zu der Frage, zeigen die Bioflavonoide eine Wirkung, ja oder nein, die abschließende Stellungnahme Lutomskis aus seiner Übersichtsarbeit aus dem Jahre 1972: "Bisheriger Stand der pharmakologischen Untersuchungen über Bioflavonoide" zitieren, der sich eingehend mit der bisherigen Literatur be-

schäftigt hat: "Der angegebenen Literatur kann man entnehmen, daß die Flavonoide als Heilmittel gegen Kapillarblutungen und entsprechend als antiphlogistische, antiallergische, den Schock aufhebende Heilmittel, als Mittel gegen Frostbeulen und gegen Röntgen- bzw. starke Sonnenbestrahlung abgelehnt werden müssen. Eindeutig wurde jedoch die spasmolytische Wirkung und ein schwacher diuretischer Effekt festgestellt. Die pharmakologischen Untersuchungen der hypotensiven, gallentreibenden, eventuell der antibakteriellen und Anteviruswirkung müssen noch bestätigt werden.

Die zusammengestellte Literatur bezieht sich hauptsächlich auf die pharmakologische Wirkung der Flavonoide; es fehlen Ergebnisse der klinischen Untersuchungen, die definitiv die Zweckmäßigkeit der therapeutischen Anwendung der Flavonoide feststellen können."

1.2.2. *Ruscus aculeatus*

Der stechende Mäusedorn, wegen seiner stachelspitzigen Kladdien auch Stechmyrte oder Dornmyrte genannt (lat.: *Ruscus aculeatus*; franz.: *Fragon épineux*, *Houx-frelon*, *Petit-houx*; engl.: *Butcher's Broom*) gehört zur Familie der Liliaceae, einer Unterfamilie der Asparagoideae. Der kleine bis zu 1m hohe, immergrüne xerophytische Halbstrauch ist im Mittelmeergebiet beheimatet. Er wächst auch in Nordafrika, Südostasien, im westlichen Frankreich, in Belgien und Großbritannien. In Deutschland trifft man die Pflanze nicht wildwachsend an.

Die Gattung *Ruscus* kommt im Mittelmeerraum in 3 Arten vor:

- *Ruscus aculeatus*
- *Ruscus hypoglossum*
- *Ruscus racemosus*

Im Mittelalter wurden diese 3 Arten nicht immer streng voneinander getrennt.

Die Anwendung dieser Pflanze als Heil- und Nahrungsmittel - die unterirdischen Sprosse wurden als Gemüse wie Spargel gegessen - reicht zurück bis in die Antike. Als Heilmittel wurden damals vor allem der Wurzelstock, in Wein abgekocht, oder die Blätter und die Frucht, in Wein getrunken, verwendet.

Bereits Theophrastos, ein Schüler Aristoteles (327 - 288 v. Chr.) erwähnte in seiner "Naturgeschichte der Gewächse" den Mäusedorn, des weiteren auch Dioskurides, Plinius, Galen und Paulos von Ägina. Sie schrieben dieser Pflanze eine harntreibende und menstruationsfördernde, eine Blasenstein zertrümmernde und eine Gelbsucht und Kopfschmerz heilende Wirkung zu. Galen sprach darüberhinaus von einem Magentherapeutikum, und Paulos von Ägina verwendete sie als Hauptbestandteil in seinem Rezept "Dioxy-myrsines" gegen fressende Geschwüre und Wunden.

Auch im Mittelalter gehörten die *Ruscus*arten zum gebräuchlichen Arzneischatz. So finden sie sich z.B. im Standardwerk der mittelalterlichen Botanik, dem "Gart der Gesundheit" von Peter Schöffer (1485). Im 16., 17. und 18. Jahrhundert gab es kaum

ein Kräuterbuch, in dem der stechende Mäusedorn nicht zu finden gewesen wäre. Die Indikationen blieben im großen und ganzen die gleichen wie in der Antike; zusätzlich soll er auch in Fällen von Wassersucht geholfen haben, und er konnte sogar "Kroepfe vertreiben". Das Rhizom des Mäusedorns gehörte damals zu den fünf eröffnenden Wurzeln: Radices quinque aperientes majores (Sellerie, Spargel, Fenchel, Petersilie und stechender Mäusedorn). Sogar in das offizielle Arzneibuch von Valerius Cordus (Nürnberg 1546) fand der Mäusedorn Eingang, und vor allem fehlte die Droge nicht in den Ländern, wo der Mäusedorn wild vorkommt: nämlich Italien und Frankreich; bis zur 7. Ausgabe des Codex medicamentarius gallicus (Pharmacopée Française, Paris 1949) blieb die Wurzel in Frankreich offizinell.

Im 19. Jahrhundert, als zunehmend die Drogen durch chemisch gewonnene Wirkstoffe ersetzt wurden, geriet auch *Ruscus aculeatus* immer mehr in Vergessenheit. In der Volksmedizin jedoch wußte man auch weiterhin noch um die heilbringende Kraft dieser Pflanze.

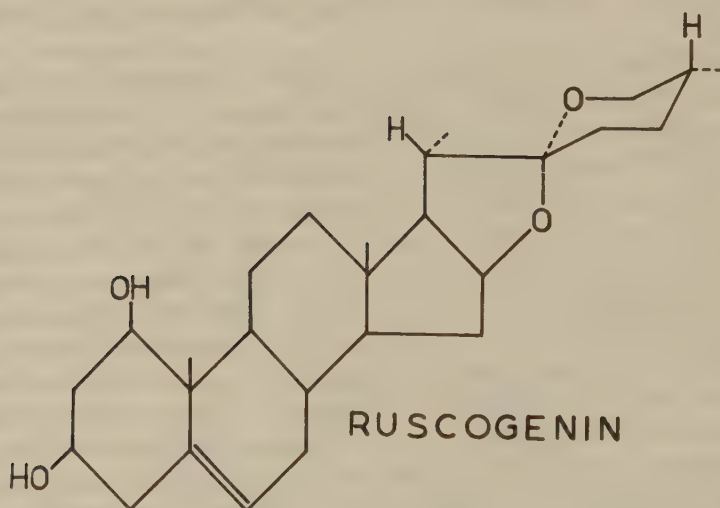
Es waren vorwiegend französische Forscher (Caujolle/ Chevillard/ Moscarella/ Pierre Fabre), denen es gelang, die Pflanze für die pharmakologische Forschung wiederzuentdecken. Caujolle, Moscarella und Kappenberg konnten vasokonstriktorische Eigenschaften im Tierversuch mit einem Alkoholauszug aus den Wurzelstöcken von *Ruscus aculeatus* aufzeigen. Sie konnten vor allem eine starke und anhaltende Kontraktion der Venen im gesunden und erkrankten Zustand nachweisen. Caujolle et al., Cahn und Chevillard weisen in ihren Arbeiten vor allem auf die schmerzstillende, abschwellende und ausschwemmende Wirkung hin, die im Mittelalter empirisch bereits bekannt war. Moscarella wies in ihren Studien nach, daß ein *Ruscus*-Extrakt den vasokonstriktorischen Effekt von Hamamelis und Aescin bei weitem übertrifft. Lapin und Sanne gelang es 1955, ein Gemisch zweier Steroidsaponine vom Spirostantyp in einem Extrakt aus Rhizomen des Mäusedorns zu isolieren. Weiterhin bemühten sich Burn, Ellis, Petro, Benn et al. und Robert et al. um die vollkommene Aufklärung der Struk-

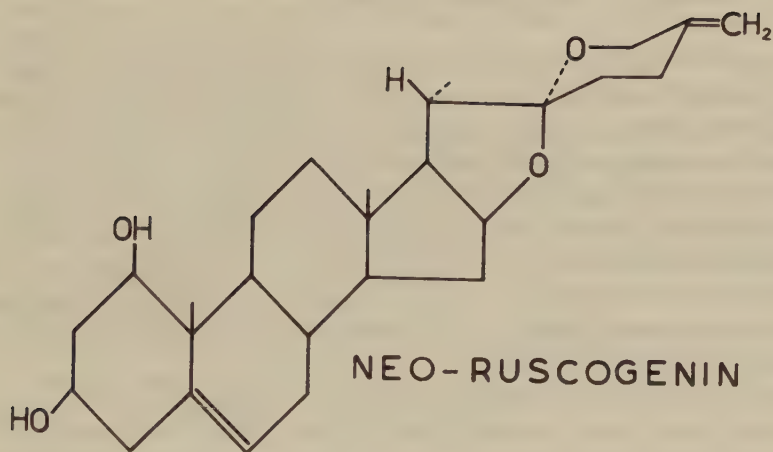
turformeln der beiden Steroidsaponine Ruscogenin und Neoruscogenin. Neoruscogenin unterscheidet sich vom Ruscogenin nur durch eine Doppelbindung zwischen C_{25} und C_{27} .

In der Pflanze liegt Ruscogenin als Glykosid an Rhamnose und Arabinose gebunden vor.

An Hand von mehreren toxikologischen Untersuchungen (Roux/ Boucard/ Beaulatou/ Reboul) ließ sich eine äußerst geringe Toxizität von *Ruscus aculeatus* nachweisen.

Abb. 3: Strukturformeln von Ruscogenin (= Hydroxydiosgenin- 1β , 3β -Dihydroxy- 22α - $25L$ - Δ^5 -Spirosten) und Neoruscogenin





2. METHODIK

2.1. Versuche an isolierten Organen

Isolierte Organe eignen sich unter anderem deshalb für pharmakologische Versuche, da keine übergeordnete nervöse oder humorale Beeinflussung des Gewebes mehr möglich ist. Somit wird eine größere Überschaubarkeit der Versuche erreicht, mit dem Nachteil, daß man damit nur Teilaspekte der Wirkung am integren Ganztier überprüfen kann. Wenn Pharmaka am isolierten Organ wirken, so können sie das nur, indem sie auf die einzelne Zelle selbst Einfluß nehmen; z.B. über deren Rezeptoren oder Überträgerstoffe, oder indem sie auf erregbare Membranen innerhalb des isolierten Organes wirken.

Für meine Versuche wurde die Pfortader der Ratte gewählt, da dieses Organ über eine ausgeprägte Spontanaktivität verfügt - man kann deshalb u. a. die Integrität der Organe leicht überprüfen - und die Organe bei sachgemäßer Versorgung über Stunden funktionsfähig bleiben.

Nach einer schon in mehrfachen Arbeiten erprobten Methode wurden die Pfortadern in Spiraltouren aufgeschnitten, so daß sowohl Ring- wie auch Längsmuskulatur zu gleichen Teilen erhalten blieb.

2.2. Präparation der Tiere und Gewinnung der Präparate

Für meine Versuche verwendete ich 146 nüchterne männliche Ratten mit einem Gewicht von 450 - 700 g.

Die Tiere wurden durch einen Schlag ins Genick getötet. Sodann wurde möglichst schnell die Bauchhöhle eröffnet, und die Pfortader bis zum Lebereintritt freipräpariert. Während der gesamten Präparierzeit wurden die Organe ständig mit einer Nährlösung für Venen nach Krebs-Walter (Zusammensetzung siehe später) beträufelt, die mit Carbogengas (95 % O_2 , 5 % CO_2) begast wurde

und konstant auf 37°C mittels Wärmebad eingestellt war. Bei der Präparation achtete ich sorgfältig darauf, die Gefäße weder unnötigerweise zu dehnen oder daran zu ziehen, oder sie in irgendeiner Weise zu beschädigen. Nachdem die Vene von Bindegewebe und Fett befreit war, wurde sie am distalen Präparationsende zur Hälfte eingeschnitten und ein ca. 1,5 mm dickes Kunststoffröhrchen in das Lumen bis zur Leber vorgeschoben. Nach Fixierung des Gefäßes mittels Fäden, wurde es abgesetzt und der Bauchhöhle entnommen. Das Gefäß wurde sodann auf dem Stäbchen von noch vorhandenem Bindegewebe und Fett gesäubert und mittels eines Schneideblocks im 45° Winkel in Spiraltouren von ca. 2 mm Breite geschnitten. Auf diese Weise erhielt man Organe von ca. 2,5 - 4 cm Länge. Diese Organstreifen fixierte ich auf Wachsschalen in Nährlösung schwimmend an beiden Enden mit feinen Fäden, die mit Schlaufen versehen wurden.

2.3. Organbäder und Meßtechnik

So vorbereitet kamen die Organe in 9 zur Verfügung stehende Organbäder von 25 ml Inhalt. Die Organbäder wurden mit der Nährlösung nach Krebs-Walter gefüllt, zusätzlich noch mit Carbogengas (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchströmt - was nebenbei zu einer besseren Durchmischung der zugegebenen Pharmaka führte - und mittels Thermostat konstant auf 37°C gehalten.

Der pH-Wert der Nährlösung wurde mittels einer Glaselektrode bestimmt und auf Werte zwischen 7,35 und 7,45 eingestellt.

Die Organe wurden mit den Schlaufen zwischen zwei dafür vorgesehene Haken eingehängt und mit einem Gewicht von 500 mg vorbelastet. Dabei war der untere der beiden Haken fest, der obere beweglich und mit einer Photozelle verbunden. Über diese Photozelle, die als elektromechanischer Wandler diente, konnten Längenänderungen der Organe auf einem dreifach Direktschreiber von Abimed registriert werden. Die Apparatur wurde von Felix für Versuche an isolierten Organen entwickelt und schon mehrfach

verwendet und beschrieben (24/40). Sie gliedert sich in zwei Teile: den Direktschreiber und das biologische System.

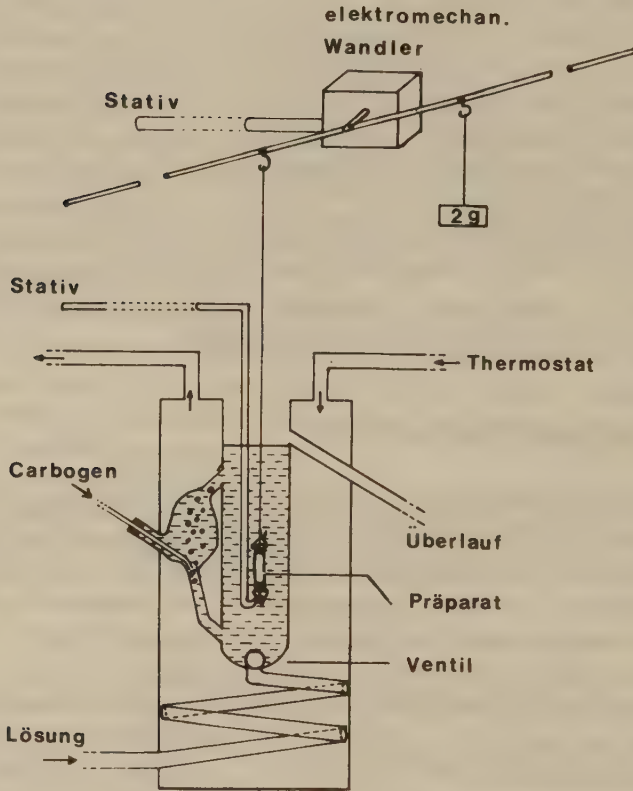


Abb. 4: Apparatur zur isotonen Messung der Kontraktionen von Glattmuskelpräparaten nach Felix (Abbildung nach Schuster; Beschreibung exakt nachzulesen bei Hebeisen)

2.4. Verwendete Substanzen und Lösungen

Sämtliche Pharmaka wurden direkt ins Organbad gegeben. Alle angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf die Endkonzentration im Organbad.

Neben den beiden Testsubstanzen:

- der Trockensubstanz Trimethyl-Hesperidin-Chalcon (Lipha Arzneimittel GmbH) gelöst in physiologischer Kochsalzlösung
- einem Trockenextrakt aus dem Rhizom von *Ruscus aculeatus* (Lipha Arzneimittel GmbH) gelöst in physiologischer Kochsalzlösung

verwendete ich folgende Substanzen:

- Noradrenalin-HCL (Merck): Noradrenalin wurde dazu benützt, um die Kontraktionsfähigkeit der Organe vor und nach der Schädigung zu testen und zu vergleichen. Die Substanz wurde in einer Konzentration von $10^{-6}M$ zugegeben, wobei, wie aus früheren Untersuchungen bereits bekannt war, eine erwünschwerte Kontraktion der Organe erzielt wird.

- Etacrynsäure (Hydromedin® i.v. von Sharp & Dohme): Etacrynsäure wurde dazu gebraucht, um die Organe zu schädigen. Ich verwendete dabei die Etacrynsäure in einer Konzentration von 0,01 % bei einer Einwirkzeit von genau 15 Minuten.

Näher mit der Schädigung der Rattenpfortadern durch Etacrynsäure haben sich Backhaus und Eichler in ihren Arbeiten beschäftigt. Es ist noch nicht bekannt, in welcher Weise und auf welche Strukturen die Etacrynsäure schädigend wirkt. Man nimmt an, daß es sich dabei um einen relativ unspezifischen Effekt handelt.

Die Nährlösung für Venen nach Krebs-Walter setzt sich wie folgt zusammen:

mM pro Liter:

NaCl	122	MgCl · 6 H ₂ O	1,19
KCl	4,73	NaHCO ₃	15,50
CaCl ₂	3,29	KH ₂ PO ₄	1,19
		Glucose · H ₂ O	11,50

2.5. Versuchsdurchführung

Nach dem Einhängen der Organe ins Organbad ließ ich ihnen wenigstens 30 Minuten Zeit zur Erholung. In dieser Zeit hatten sie sich auf einen bestimmten Grundtonus, der Ausgangslänge, eingependelt und zeigten eine rege Spontanaktivität mit einer Frequenz von ca. 3 - 4/min. Falls ein Organ nach dieser Erholungsphase keine Spontanaktivität erkennen ließ, mußte eine Schädigung des Organs bei der Präparation angenommen werden, und das Präparat wurde nicht mehr weiter verwendet.

Der Versuchsaufbau und -ablauf war bereits aus früheren Arbeiten bekannt.

Alle Pharmaka wurden - nach einem vorherigen Flüssigkeitsausgleich, falls die Zugabe mehr als 1 ml betrug - ins Organbad mit einer stufenlos verstellbaren Eppendorf-Pipette pipettiert. Gespült wurde durch schnelles Leeren der Organbäder und sofortiges Wiederauffüllen derselben bis zu einer durch Überlauf begrenzten Höhe, wodurch die Füllmenge garantiert war. Der Überlauf war durch eine Absaugpumpe gewährleistet.

Der Versuchsablauf gestaltete sich folgendermaßen: zu Beginn erfolgten mehrere Noradrenalingaben bis zwei gleich hohe Ausschläge erreicht waren, auf die man sich später exakt beziehen konnte; dies war meistens nach 3 Noradrenalingaben der Fall. Zwischen den einzelnen Noradrenalingaben spülte ich jeweils solange, bis der Grundtonus wieder erreicht war. Nach einer Ruhepause von ca. 15 Minuten brachte ich Ruscus bzw. Trimethyl-Hesperidin-Chalcon oder eine Kombination von beiden in das Organbad und ließ diese 10 Minuten einwirken; Kontrollen erhielten stattdessen das Lösungsmittel, isotone Kochsalzlösung. Genau 10 Minuten später erhielten alle, Verum- und Kontrollgruppe - ohne vorheriges Ausspülen - Etacrynsäure in 0,01 %-iger Lösung. Nach Ablauf von genau 15 Minuten wurde die Etacrynsäure 5 Minuten lang kräftig ausgespült und anschließend die Organe mit Noradrenalin stimuliert; nach ca. 5 - 10 Minuten spülte ich das Noradrenalin wieder aus. Diese Noradrenalinstimulierung wurde

noch dreimal mit halbstündigen Pausen wiederholt. Zwischen-
durch wurde die Nährlösung öfters erneuert. Man könnte den
Versuchsablauf, wie er sich auf dem Schreiber darbot, wie in
Abb. 5 dargestellt skizzieren.

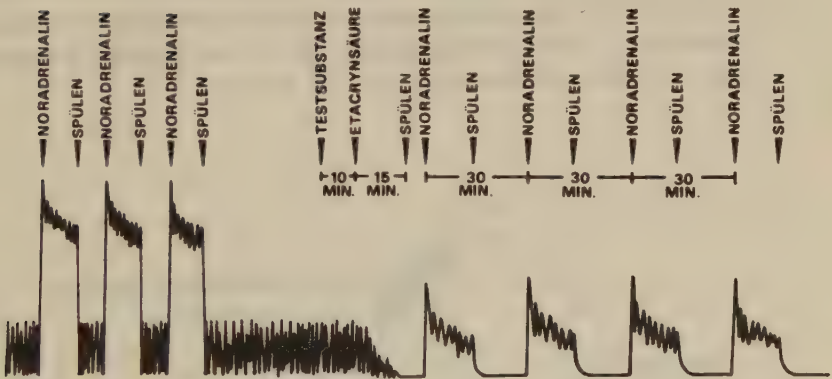


Abb. 5: Skizze des Versuchsablaufes

2.6. Auswertung der Versuche

Der Kernpunkt der Versuche bestand in dem Vergleich der Nor-
adrenalinwirkung vor und nach der Schädigung der Organe.

Diese Kontraktionsminderung wurde in Prozent der Anfangskontraktion berechnet. Ausgemessen wurden folgende Parameter:

- der Grund- bzw. Ruhetonus: er ergab sich als gedachte Linie, von der aus die spontanen, phasischen Kontraktionen ihren Ausgang nahmen.
- Tonusverschiebungen (Verkürzungen der Organe) in Form von Streckendifferenzen bei Kontraktionsauslösung. Dabei wurde die obere Begrenzung der Ausschläge als neuer Tonus festgesetzt, da diese leichter und vor allem genauer zu bestimmen war als die untere Begrenzung.
- Die Amplitude der phasischen Aktivität wurde nur der Vollständigkeit halber mitgemessen, da sie bei meiner Fragestellung nur eine unwesentliche Rolle spielt.

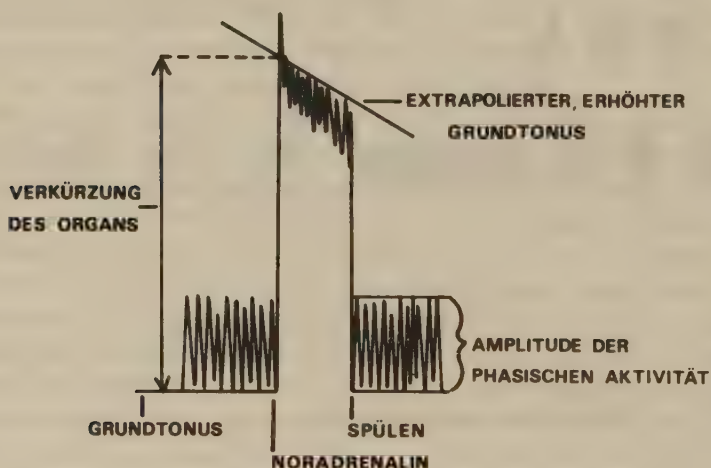


Abb. 6: Veranschaulichung der gemessenen Daten am Modell

Die gemessenen Daten wurden im Rechner mit Hilfe eines extra für derartige Versuche ausgearbeiteten Programmes verarbeitet. Der Computer berechnete die Längenänderungen absolut und in $\Delta\%$ im Vergleich zum Ausgangswert und ermittelte den prozentualen Kontraktionsverlust auf Grund der Schädigung beim Vergleich der Noradrenalin Kontraktionen vor und nach der Schädigung.

Mit Hilfe des t-Tests untersuchte ich anschließend an Hand dieser Ergebnisse, ob sich bei Vorbehandlung mit den Testsubstanzen ein signifikanter Unterschied des Schädigungsgrades im Vergleich zu den Kontrollen ergab.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Bemerkungen

Die Gabe von Noradrenalin in einer Konzentration von $10^{-6}M$ führte zu einer Verkürzung der Organe, die in einem Bereich zwischen ca. -5 bis -15 % bezogen auf die Ausgangslänge lag. Die Organe unterschieden sich dabei in ihrem Verhalten: die meisten zeigten einen Anfangspeak mit anschließender Einstellung auf einen neuen Tonus, auf den sich kleinere Kontraktionen aufsetzten. Bei vielen senkte sich dieser neu eingenommene Tonus allmählich in Form einer schrägen Gerade wieder ab. Bei einigen fehlte der Anfangspeak oder die aufgesetzten Kontraktionen. Es waren alle Kombinationen des Gesagten möglich (siehe dazu Abb.7). Viele Organe zeichneten sich durch einen stetigen, langsamen Ruhetonusverlust im Verlauf des gesamten Versuches aus. Die Werte dafür bewegten sich in etwa zwischen 0 und 2 % Längenzunahme bezogen auf die Ausgangslänge. Bei vereinzelt Organen war eine leichte Tonuszunahme während des Versuches festzustellen (bis zu einer Verkürzung von 0,5 % bezogen auf die Ausgangslänge). Diese Tonusverschiebungen traten unabhängig von den beiden Wirkstoffen Trimethyl-Hesperidin-Chalcon oder Ruscus aculeatus auf.

Die Gabe von Etacrynsäure führte bei fast allen Organen zu einer ziemlich schnell zustande kommenden Tonusabnahme. Die Längenzunahmen bewegten sich dabei zwischen 0 und 1 % bezogen auf den vorausgehenden Ruhetonus. Einige wenige erreichten Werte bis zu 2 %. Ebenso unterdrückte die Etacrynsäure - mit vereinzelt Ausnahmen - die Spontanaktivität vollkommen. Dabei war ebenfalls kein Unterschied zwischen den vorbehandelten Organen und den Kontrollen festzustellen.

Im Folgenden sind die Kontraktionen auf Noradrenalin in % der Noradrenalinwirkung vor der Schädigung angegeben; diese Wirkung vor der Schädigung wurde gleich 100 % gesetzt.

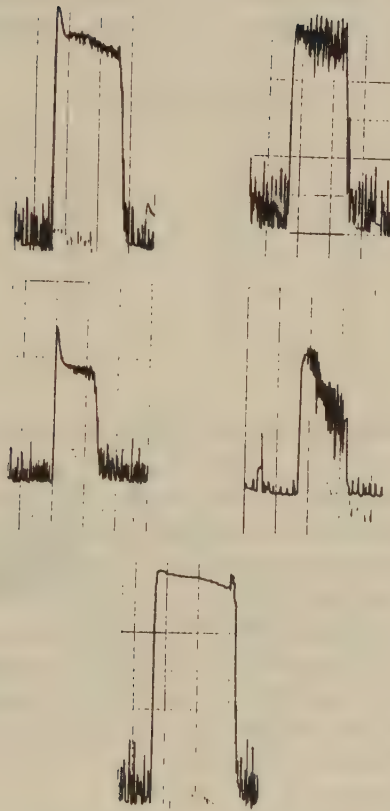


Abb. 7: Verschiedenes Kontraktionsverhalten der Organe nach Noradrenalingabe wie im Text beschrieben

3.2. Versuche mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon

Mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon (THMC) wurden 58 Versuche durchgeführt. Dazu kamen 12 Wiederholungsversuche und 18 Kontrollversuche. Es wurde mit folgenden THMC-Konzentrationen gearbeitet:

5 Versuche mit einer Konzentration von	5×10^{-6} %
9 " " " "	5×10^{-5} %
6 " " " "	$2,5 \times 10^{-4}$ %
8 " " " "	5×10^{-4} %
6 " " " "	$2,5 \times 10^{-3}$ %
6 " " " "	5×10^{-3} %
6 " " " "	1×10^{-2} %
6 " " " "	5×10^{-2} %
6 " " " "	1×10^{-1} %

Dazu kamen:

6 Wiederholungsversuche mit einer Konzentration von 5×10^{-5} %
 6 " " " " 5×10^{-4} %

Bei einer Badkonzentration von 5×10^{-2} % und 1×10^{-1} % THMC konnte eine rasche geringfügige Tonusabnahme und ein relativ massiver Amplitudenverlust nach Pharmakongabe registriert werden (siehe dazu Abb. 8):

Tonusabnahme bezogen auf die Länge vor der THMC-Gabe:

bei 5×10^{-2} % zwischen 0 und 1,0 % Längenänderung

bei 1×10^{-1} % zwischen 0,2 und 1,4 % Längenänderung.

Amplitudenverlust bezogen auf die Amplitude vor der THMC-Gabe:

bei 5×10^{-2} % von 0 bis 60 %

bei 1×10^{-1} % von 42 bis 88 %.

Wie an Hand der Tabelle 2 und der graphischen Darstellung (Abb. 9 - 12) zu ersehen ist, ließen sich bei mehreren THMC-Konzentrationen signifikant positive Ergebnisse erzielen. Wobei jedoch nicht immer alle 4 zeitlich versetzten Werte einer Konzentration signifikant wurden. Die meisten signifikanten Werte ergaben sich nach einer dargebotenen Erholungszeit von 95 Minuten, gefolgt von den Werten nach 65 Minuten. Nur bei

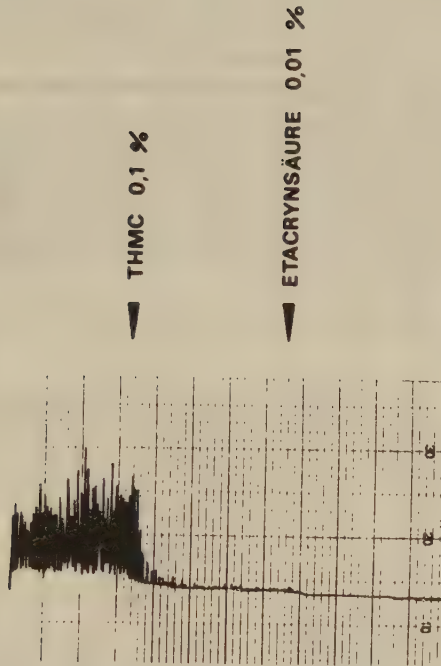


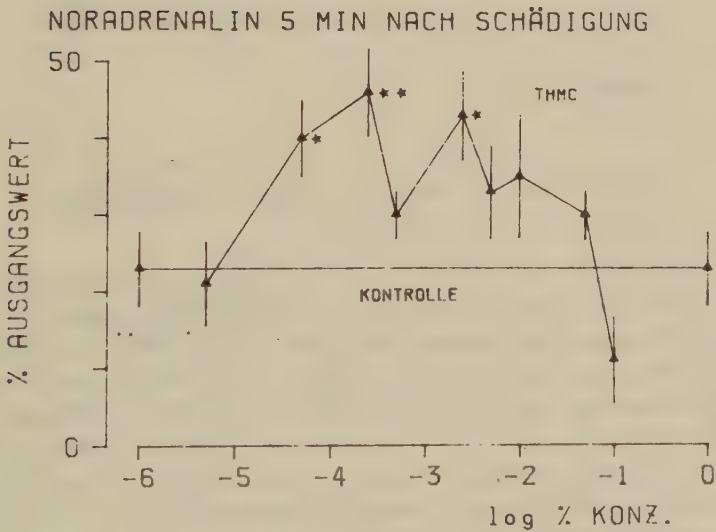
Abb. 8: Geringfügige Tonusabnahme und massiver Amplitudenverlust nach THMC-Gabe in einer Konzentration von 0,1 % (Originalregistrierung).

Noradrenalin-Kontraktion nach Schädigung (% Ausgangswert)

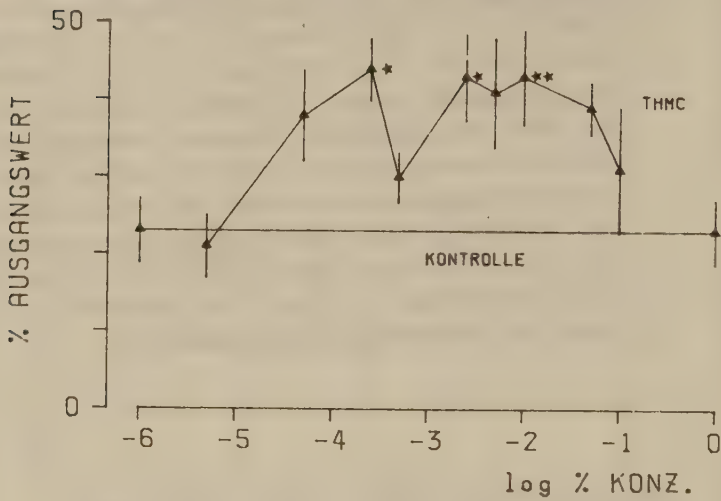
	5 min n. Schäd.	35 min n. Schäd.	65 min n. Schäd.	95 min n. Schäd.
Kontrolle (n = 18)	23 (4,8)	23 (4,2)	17 (3,8)	14 (3,9)
5 x 10 ⁻⁶ % THMC (n = 5)	21 (5,4)	21 (4,1)	17 (2,7)	15 (2,2)
5 x 10 ⁻⁵ % THMC (n = 9)	40 (5,0) p = 0,036	38 (5,9)	41 (5,8) p = 0,0015	41 (5,4) p = 0,00047
2,5 x 10 ⁻⁴ % THMC (n = 6)	46 (5,7) p = 0,018	44 (4,0) p = 0,025	37 (3,9)	31 (3,1)
5 x 10 ⁻⁴ % THMC (n = 8)	30 (3,1)	30 (3,3)	28 (3,1)	27 (3,1) p = 0,048
2,5 x 10 ⁻³ % THMC (n = 6)	43 (5,8) p = 0,04	43 (5,6) p = 0,04	39 (4,4)	33 (5,4)
5 x 10 ⁻³ % THMC (n = 6)	33 (6,1)	41 (7,1)	38 (6,8) p = 0,012	34 (7,2) p = 0,019
1 x 10 ⁻² % THMC (n = 6)	35 (8,0)	43 (6,1) p = 0,02	42 (6,5) p = 0,004	39 (7,4) p = 0,004
5 x 10 ⁻² % THMC (n = 6)	30 (3,2)	39 (3,4)	39 (3,5) p = 0,005	35 (2,8) p = 0,007
1 x 10 ⁻¹ % THMC (n = 6)	11 (5,6)	31 (8,2)	32 (7,5)	32 (6,8) p = 0,03

Tab. 2: Noradrenalin-Kontraktion in % im Vergleich zur Noradrenalin-Ausgangskontraktion vor der Schädigung (= 100 %) 5 min bzw. 35 min bzw. 65 min bzw. 95 min nach Schädigung bei Vorbehandlung mit THMC in verschiedenen Konzentrationen. In Klammern angegeben ist die Standardabweichung; im Falle eines signifikanten Ergebnisses ($p \leq 0,05$) ist zusätzlich p angegeben; n = Anzahl der durchgeführten Versuche

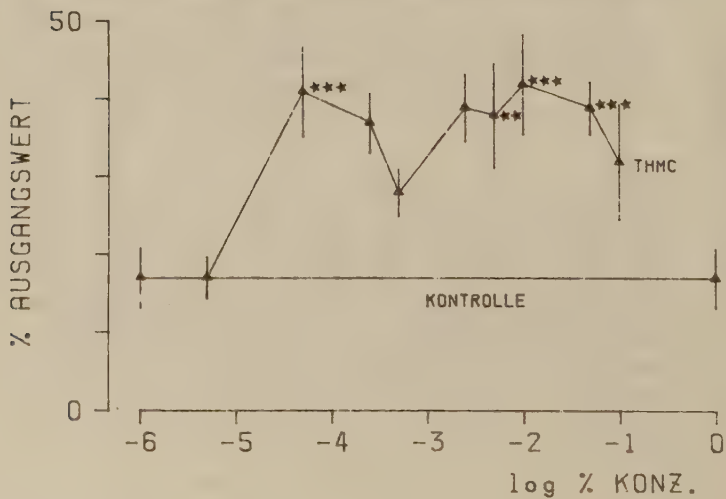
Abb. 9 - 12: Verbleibende Noradrenalin-Kontraktion nach der Schädigung in % des Ausgangswertes vor der Schädigung (= 100 %) bei Vorbehandlung mit verschiedenen THMC-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen. Es wurden jeweils die Ergebnisse einer der 4 zeitlich hintereinander liegenden Noradrenalingaben nach Schädigung der mit verschiedenen THMC-Konzentrationen vorbehandelten Organe zu einer Graphik zusammengefaßt. Signifikante Ergebnisse sind mit Sternen gekennzeichnet (* bei $p \leq 0,05$, ** bei $p \leq 0,02$, *** bei $p \leq 0,01$). Die Standardabweichung wurde in der üblichen Form dargestellt.

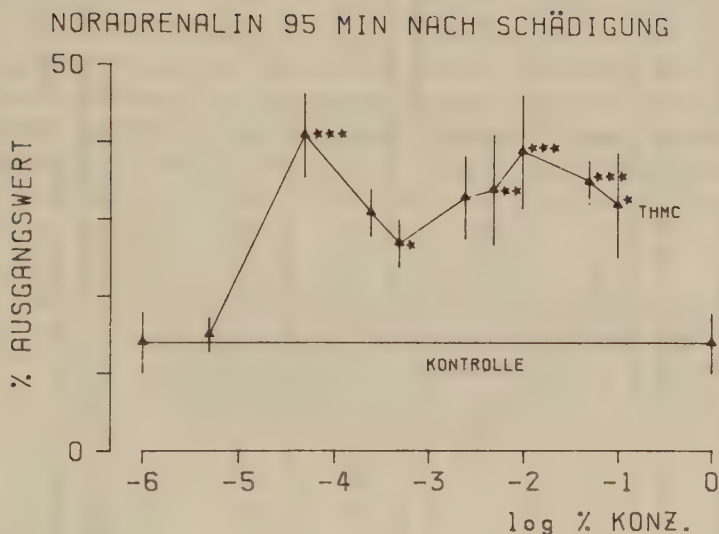


NORADRENALIN 35 MIN NACH SCHÄDIGUNG



NORADRENALIN 65 MIN NACH SCHÄDIGUNG





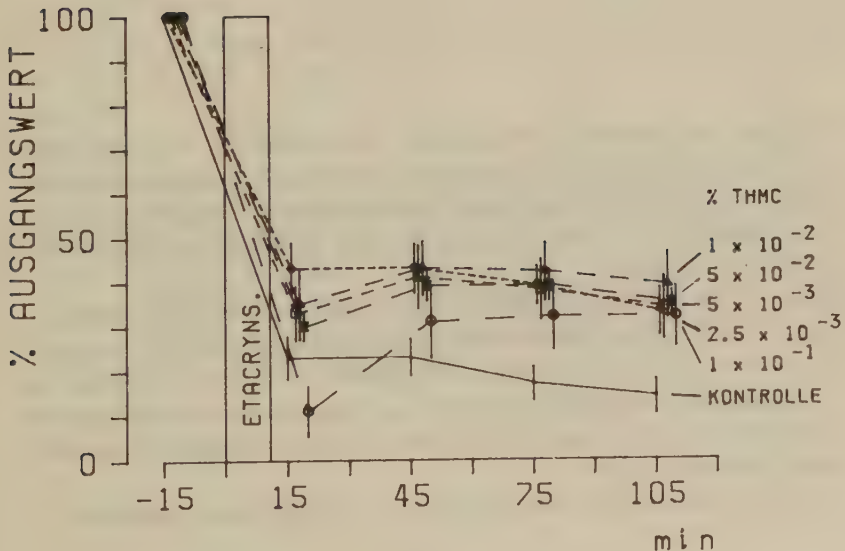
den Konzentrationen $5 \times 10^{-5} \%$, $2,5 \times 10^{-4} \%$ und $2,5 \times 10^{-3} \%$ waren die Werte schon sofort nach der Schädigung signifikant. Ein Problem besteht in der fehlenden eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehung; es stellen sich 2 Wirkungsmaxima dar: das eine im Bereich zwischen $5 \times 10^{-5} \%$ und $2,5 \times 10^{-4} \%$, das andere im Bereich zwischen $2,5 \times 10^{-3} \%$ und $1 \times 10^{-2} \%$. Dazwischen fällt die Konzentration von $5 \times 10^{-4} \%$ relativ weit ab, bleibt jedoch bei der 4. Noradrenalingabe signifikant positiv. Aus diesem Grunde wurden je 6 Wiederholungsversuche zu den Konzentrationen $5 \times 10^{-5} \%$ und $5 \times 10^{-4} \%$ durchgeführt. Die Ergebnisse konnten mit geringen Abweichungen, die im Rahmen der Fehlerwahrscheinlichkeit liegen, nur bestätigt werden.

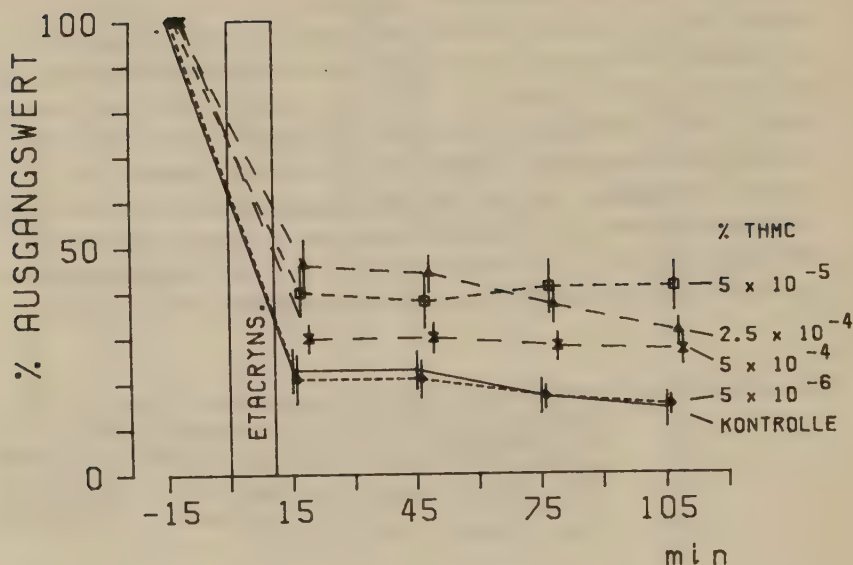
Noradrenalin-Kontraktion nach Schädigung (% Ausgangswert)				
	5 min n. Schäd.	35 min n. Schäd.	65 min n. Schäd.	95 min n. Schäd.
$5 \times 10^{-4}\%$ THMC (n = 8)	30 (3,1)	30 (3,3)	28 (3,1)	27 (3,1)
Wiederholung (n = 6)	19 (10,0)	22 (9,4)	21 (8,9)	20 (9,8)
$5 \times 10^{-5}\%$ THMC (n = 9)	40 (5,0)	38 (5,9)	41 (5,8)	41 (5,4)
Wiederholung (n = 6)	44 (5,7)	45 (4,3)	40 (2,9)	36 (1,8)

Tab. 3: Ergebnisse der Wiederholungsversuche im Vergleich zu den Ergebnissen der ersten Versuchsreihe bei den Konzentrationen $5 \times 10^{-4}\%$ und $5 \times 10^{-5}\%$. Darstellung wie auf Tabelle 2

Betrachtet man die Noradrenalingaben in ihrer zeitlichen Abfolge (Abb. 13 und 14), so zeigen sich hier nur geringfügige Erholungseffekte von unter $10 \Delta \%$ bei den Konzentrationen $5 \times 10^{-3} \%$, $1 \times 10^{-2} \%$ und $5 \times 10^{-2} \%$. Nur bei einer Konzentration von $1 \times 10^{-1} \%$ sind sie mit einer Differenz von $21 \Delta \%$ etwas deutlicher ausgeprägt. Dabei erholen sich die Organe in den ersten 35 Minuten, um dann wieder etwas abzufallen. Eine etwas stärkere Zunahme des Kontraktionsdefizites zeigen die Konzentrationen $2,5 \times 10^{-4} \%$ und $2,5 \times 10^{-3} \%$. Alle übrigen Konzentrationen halten in etwa ihr Kontraktionsdefizit aufrecht.

Abb. 13 und 14: Noradrenalin-Kontraktionen der Organe im Vergleich zur Noradrenalin-Ausgangskontraktion vor der Schädigung im zeitlichen Verlauf bei Vorbehandlung mit THMC in verschiedenen Konzentrationen. (Aus zeichnerisch-technischen Gründen ist die Einwirkzeit der Etacrynsäure (= 15 min) um 5 min verkürzt dargestellt)





An Hand der Kurven versuchte ich festzustellen, ob sich durch eine Vorbehandlung der Organe mit THMC der Tonusverlust bedingt durch die Etacrynsäure im Vergleich zu den Kontrollen verringern ließ. Dabei kam ich zu den in Tabelle 4 dargestellten Ergebnissen.

Dazu ist zu sagen, daß der Tonusverlust bei einer Vorbehandlung mit THMC in Konzentrationen, bei denen schon in den eigentlichen Versuchen eine signifikante protektive Wirkung für THMC nachgewiesen werden konnte, geringer ist als bei den Kontrollen, und dies somit eine gewisse Schutzfunktion von THMC hier vermuten ließe.

Bedenkt man jedoch, daß es sich bei diesen Tonusverlustbe-

stimmungen um relativ geringfügige Längenänderungen handelt, die man in der gewählten Versuchsanordnung nur sehr grob und relativ ungenau abmessen und berechnen kann, so ist die Aussage, daß THMC auch hier eine gewisse protektive Wirkung besitzt, mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet. Aus dieser Meßungenauigkeit erklären sich auch die relativ großen Schwankungen zwischen den einzelnen Werten, d.h. die relativ hohen Standardabweichungen. Um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu kommen, müßte man der Frage nach dem Tonusverlust auf Etacrynsäure hin, die bei meinen Versuchen nur zufällig auftrat, in einer weitaus empfindlicheren und darauf abgestimmten Versuchsanordnung nachgehen.

Kontrolle (n=17): 0,26 (0,26)

THMC-Konzentration:

$5 \times 10^{-6} \%$ (n=5)	0,28 (0,34)
$5 \times 10^{-5} \%$ (n=9)	0,13 (0,59)
$2,5 \times 10^{-4} \%$ (n=6)	0,33 (0,43)
$5 \times 10^{-4} \%$ (n=8)	0,6 (0,37)
$2,5 \times 10^{-3} \%$ (n=6)	0,27 (0,56)

THMC-Konzentration:

$5 \times 10^{-3} \%$ (n=6)	0,4 (0,19)
$1 \times 10^{-2} \%$ (n=6)	0,17 (0,42)
$5 \times 10^{-2} \%$ (n=6)	0,05 (0,49)
$1 \times 10^{-1} \%$ (n=6)	0,37 (0,31)

Tab. 4: Mittlerer Tonusverlust der Organe nach Etacrynsäuregabe in % bezogen auf den vorausgehenden Ruhetonuswert bei Vorbehandlung mit THMC in verschiedenen Konzentrationen; bei den THMC-Konzentrationen $5 \times 10^{-2} \%$ und $1 \times 10^{-1} \%$ wurden die Werte nicht auf den letzten Ruhetonuswert sondern auf den Tonus nach THMC-Gabe bezogen, da die THMC-Gabe in diesen Konzentrationen selbst zu einem Tonusverlust der Organe führt. In Klammern angegeben ist die Standardabweichung.

3.3. Versuche mit *Ruscus aculeatus*

Mit *Ruscus* wurden insgesamt 36 Versuche durchgeführt. Dazu kamen 18 Kontrollversuche, wobei die gleichen Kontrollen wie bei THMC zugrunde gelegt wurden. *Ruscus* wurde dabei in folgenden Konzentrationen verwendet:

9 Versuche mit einer Konzentration von	5×10^{-5} %
6 " " " "	" 5×10^{-4} %
6 " " " "	" 5×10^{-3} %
6 " " " "	" 1×10^{-2} %
5 " " " "	" 5×10^{-2} %
4 " " " "	" 1×10^{-1} %

Die in der Literatur beschriebene kontrahierende Wirkung von *Ruscus* wurde erst ab einer Konzentration von 5×10^{-2} % auf dem Schreiber erkennbar. Sie führte zu einer Längenänderung zwischen 0,3 und 1,5 %. Gemessen wurde die Differenz zwischen dem Ausgangstonus vor der *Ruscus*gabe und dem Tonus nach der *Ruscus*gabe, und zwar wurde jeweils die Grundlinie zur Tonusbestimmung genommen.

Wie aus den Graphiken (Abb. 16 - 19) zu ersehen ist, konnten nur bei einer Konzentration von 5×10^{-3} % signifikante Ergebnisse erzielt werden. Auch hier waren nur die 3. und 4. Noradrenalingabe signifikant besser als die 3. und 4. Noradrenalingabe der Kontrollen. Kleinere Konzentrationen lagen zwar noch etwas über den Kontrollen, waren jedoch nicht mehr signifikant. Die Ergebnisse bei einer Konzentration von 5×10^{-2} % waren durchwegs schlechter als die Kontrollen. Bei den 4 Versuchen mit einer *Ruscus*konzentration von 1×10^{-1} % konnten nach der Schädigung auf die Noradrenalingabe hin praktisch keine Kontraktionen mehr festgestellt werden. Es wurden deshalb bei dieser Konzentration keine weiteren Versuche durchgeführt. Die Versuche wurden nicht in die Graphik aufgenommen.

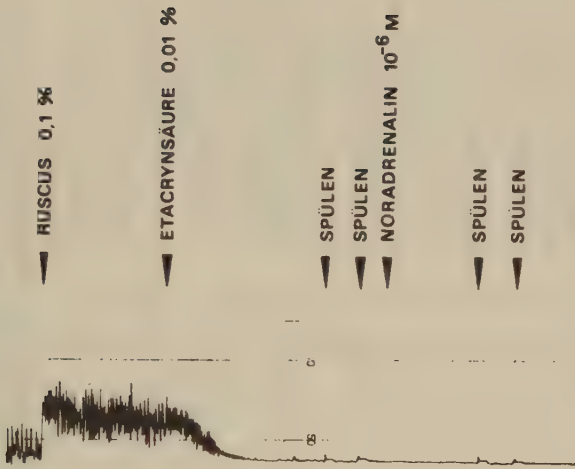
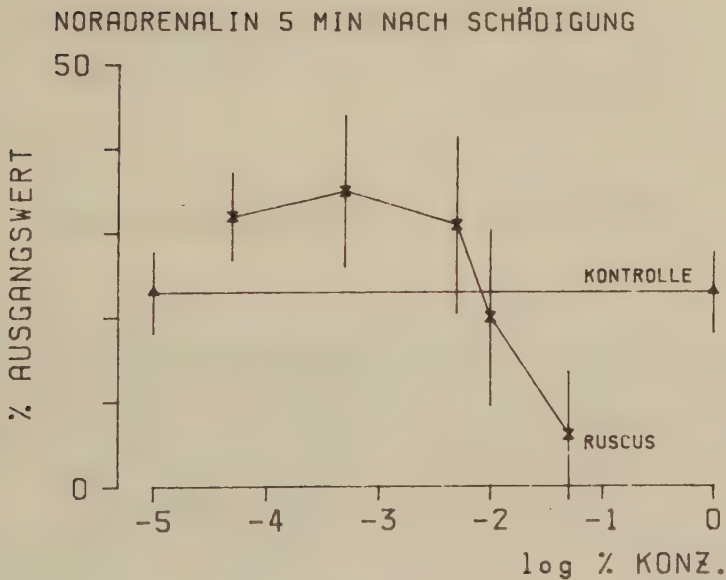


Abb. 15: Noradrenalingabe nach Schädigung bei einer Vorbe-
handlung mit Ruscus in einer Konzentration von
 $1 \times 10^{-1} \%$ (Originalregistrierung)

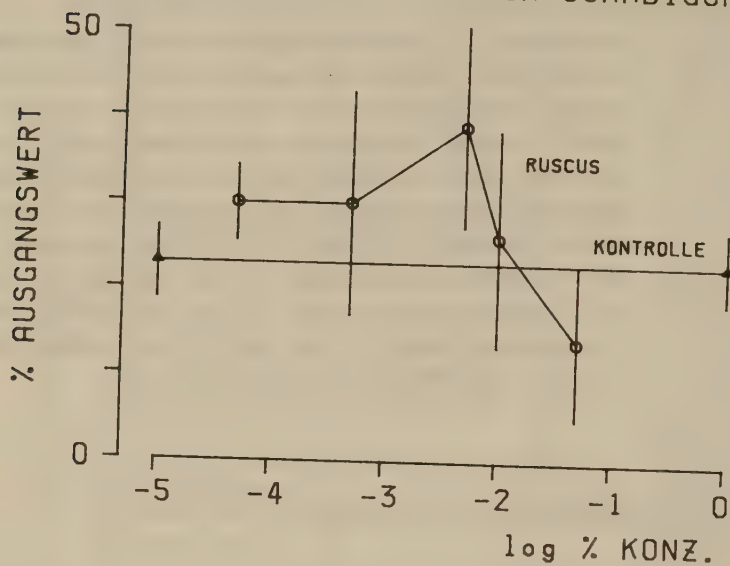
Noradrenalin-Kontraktion nach Schädigung (% Ausgangswert)				
	5 min n. Schäd.	35 min n. Schäd.	65 min n. Schäd.	95 min n. Schäd.
Kontrolle (n = 18)	23 (4,8)	23 (4,2)	17 (3,8)	14 (3,9)
5x10 ⁻⁵ % Ruscus (n = 9)	32 (5,2)	30 (4,4)	24 (4,4)	21 (4,2)
5x10 ⁻⁴ % Ruscus (n = 6)	35 (9,0)	30 (13,0)	26 (12,1)	25 (10,8)
5x10 ⁻³ % Ruscus (n = 6)	31 (10,5)	39 (11,7)	38 (8,3) p = 0,017	34 (7,0) p = 0,019
1x10 ⁻² % Ruscus (n = 6)	20 (10,5)	26 (12,6)	23 (9,0)	23 (8,3)
5x10 ⁻² % Ruscus. (n = 5)	6 (7,6)	14 (8,9)	4 (12,8)	9 (8,8)

Tab. 5: Noradrenalin-Kontraktion in % im Vergleich zur Noradrenalin-Ausgangskontraktion vor der Schädigung (= 100 %) 5 min bzw. 35 min bzw. 65 min bzw. 95 min nach Schädigung bei Vorbehandlung mit Ruscus in verschiedenen Konzentrationen. In Klammern angegeben ist die Standardabweichung; im Falle eines signifikanten Ergebnisses ($p \leq 0,05$) ist zusätzlich p angegeben; n = Anzahl der durchgeführten Versuche

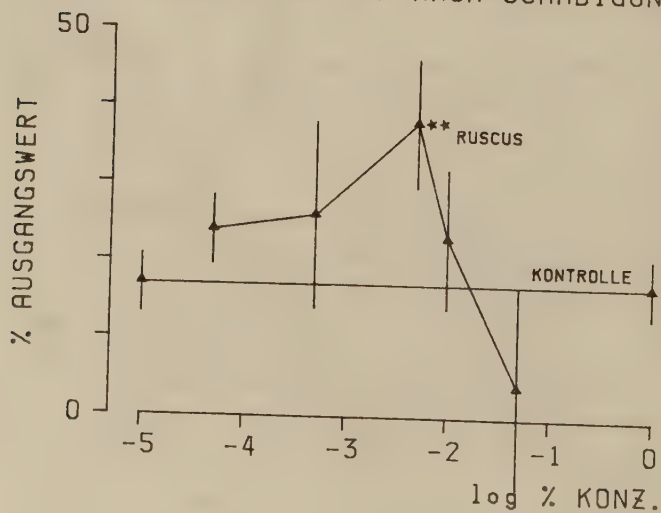
Abb. 16 - 19: Verbleibende Noradrenalin-Kontraktion nach der Schädigung in % des Ausgangswertes vor der Schädigung (= 100 %) bei Vorbehandlung mit verschiedenen Ruscus-Konzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen. Es wurden jeweils die Ergebnisse einer der 4 zeitlich hintereinander liegenden Noradrenalingaben nach Schädigung der mit verschiedenen Ruscus-Konzentrationen vorbehandelten Organe zu einer Graphik zusammengefaßt. Signifikante Ergebnisse sind mit Sternen gekennzeichnet (* bei $p \leq 0,05$, ** bei $p \leq 0,02$, *** bei $p \leq 0,01$). Die Standardabweichung wurde in der üblichen Form dargestellt.

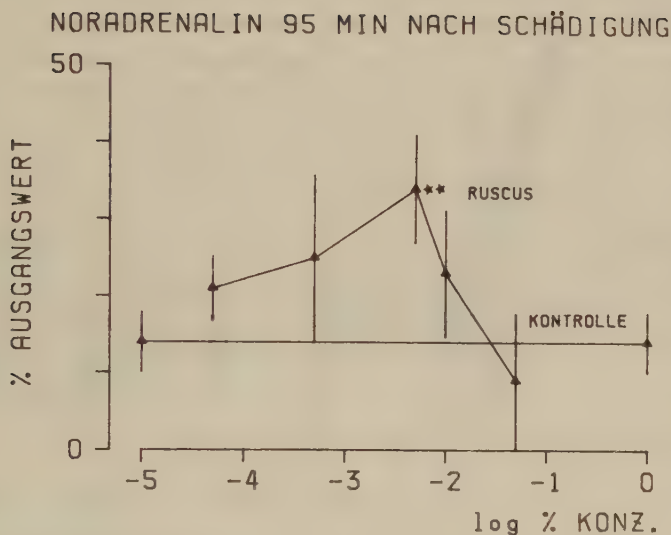


NORADRENALIN 35 MIN NACH SCHÄDIGUNG



NORADRENALIN 65 MIN NACH SCHÄDIGUNG





Betrachtet man das Verhalten der Organe auf die nach verschiedenen Zeiten nach Schädigung (5 bzw. 35 bzw. 65 bzw. 95 Minuten später) erfolgte Noradrenalingabe, so zeichnet sich kein oder kaum ein Erholungseffekt der Organe ab. Bei den Konzentrationen $5 \times 10^{-5} \%$ und $5 \times 10^{-4} \%$ wird das Kontraktionsdefizit wie bei den Kontrollen nach Ablauf von 95 Minuten insgesamt um ca. $10\Delta\%$ größer. Bei den Konzentrationen $5 \times 10^{-3} \%$, $1 \times 10^{-2} \%$ und $5 \times 10^{-2} \%$ erfolgt bis zum Ablauf von 95 Minuten eine minimale Besserung mit einer Differenz von je $3\Delta\%$, wobei sich die Organe in den ersten 35 Minuten etwas besser zu erholen scheinen, um später jedoch wieder etwas abzufallen.

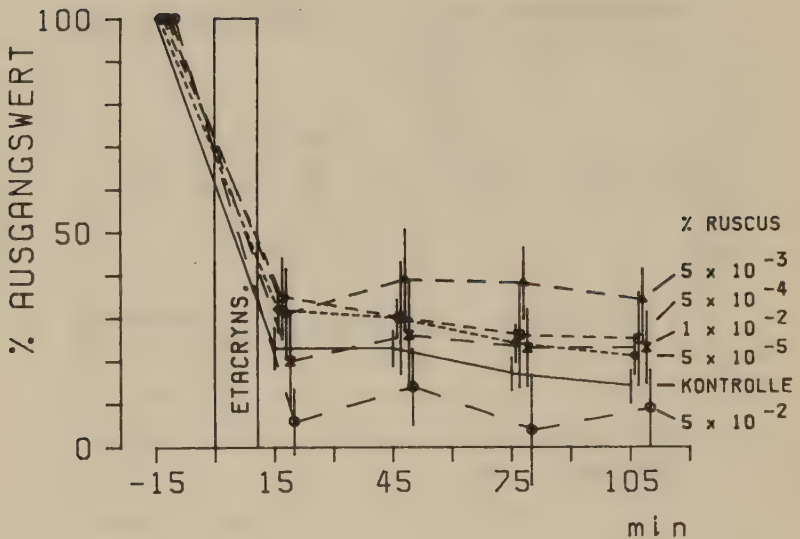


Abb. 20: Noradrenalin-Kontraktionen der Organe im Vergleich gleich zur Noradrenalin-Ausgangskontraktion vor der Schädigung im zeitlichen Verlauf bei Vorbehandlung mit Ruscus in verschiedenen Konzentrationen. (Aus zeichnerisch-technischen Gründen ist die Einwirkzeit der Etacrynsäure (= 15 min) um 5 min verkürzt dargestellt)

Was den Einfluß von Ruscus auf den Ruhetonus nach Etacrynsäure betrifft, so lassen sich hier die gleichen Feststellungen wie bei den Versuchen mit THMC treffen: auch nach Vorbehandlung mit Ruscus in den Konzentrationen $5 \times 10^{-5} \%$, $1 \times 10^{-2} \%$ - also in einem Bereich, in dem Ruscus auch im eigentlichen Versuch eine gewisse protektive Wirkung zeigt - und mit der in den Versuch nicht mehr aufgenommenen Konzentration von $1 \times 10^{-1} \%$ kommt es zu einer Verringerung der Tonusabnahme nach Etacrynsäure und somit zu einer protektiven Wirkung. Jedoch gelten auch hier in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse die gleichen Überlegungen wie bei THMC, d.h. man bräuchte eine weitaus empfindlichere Versuchsanordnung um zu aussagekräftigeren Ergebnissen zu gelangen.

Kontrolle (n=17) 0,26 (0,26)

Ruscus-Konzentration:

$5 \times 10^{-5} \%$ (n=9)	0,36 (0,17)
$5 \times 10^{-4} \%$ (n=6)	0,32 (0,20)
$5 \times 10^{-3} \%$ (n=6)	0,18 (0,15)

Ruscus-Konzentration:

$1 \times 10^{-2} \%$ (n=6)	0,06 (0,71)
$5 \times 10^{-2} \%$ (n=5)	0,44 (0,32)
$1 \times 10^{-1} \%$ (n=4)	0,13 (0,13)

Tab. 6: Mittlerer Tonusverlust der Organe nach Etacrynsäuregabe in % bezogen auf den vorausgehenden Ruhetonuswert bei Vorbehandlung mit Ruscus in verschiedenen Konzentrationen; in Klammern angegeben ist die Standardabweichung

3.4. Kombinationen zwischen *Ruscus aculeatus* und Trimethyl-Hesperidin-Chalcon

Zur Orientierung wurden 22 Versuche mit folgenden Kombinationen durchgeführt:

5	Versuche zu	Ruscus	$1 \times 10^{-2}\%$	kombiniert mit	$5 \times 10^{-4}\%$	THMC
6	"	"	$5 \times 10^{-3}\%$	"	"	$1 \times 10^{-2}\%$
6	"	"	$5 \times 10^{-3}\%$	"	"	$5 \times 10^{-3}\%$
5	"	"	$5 \times 10^{-5}\%$	"	"	$5 \times 10^{-2}\%$

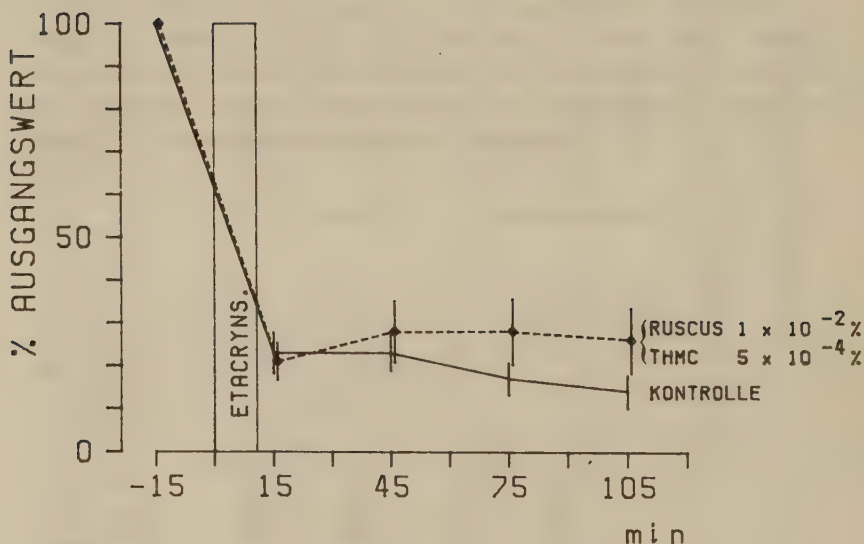
Als Kontrollen wurden die selben wie zu *Ruscus* bzw. THMC verwendet.

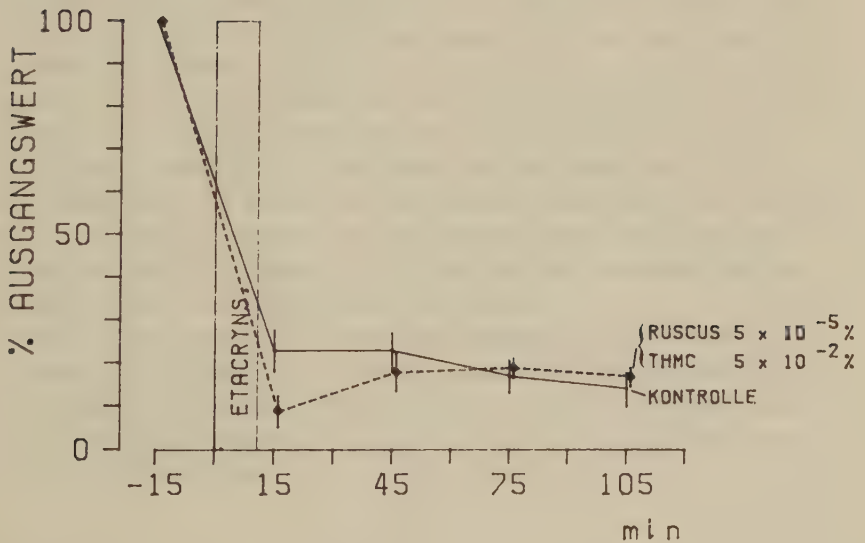
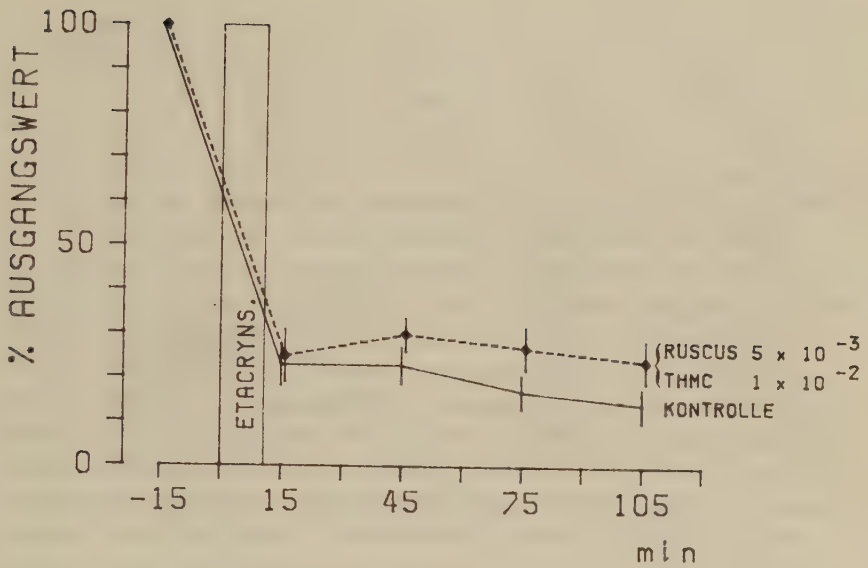
Lediglich bei der Kombination *Ruscus* $5 \times 10^{-3}\%$ und THMC $5 \times 10^{-3}\%$ zeigen sich signifikante Ergebnisse. Das Kontraktionsdefizit ist um einige Δ -Prozent geringer als bei einzelner Anwendung der Substanzen in den gleichen Konzentrationen. Alle anderen Kombinationen ergaben nicht signifikante Ergebnisse, wobei die Kontraktionsdefizite hier meist sogar etwas höher liegen als bei einzelner Anwendung der Substanzen in den gleichen Konzentrationen. Aus diesem Grund wurde auf den weiteren Ausbau der Kombinationsversuche verzichtet.

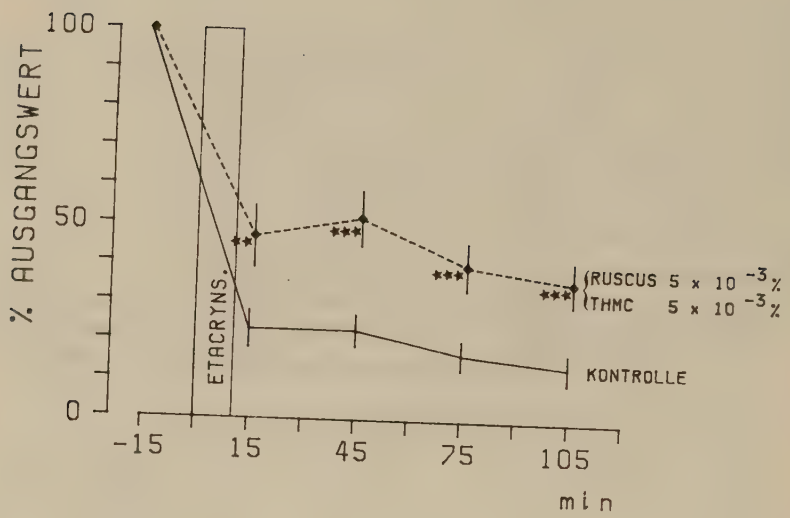
Noradrenalin-Kontraktion nach Schädigung (% Ausgangswert)				
	5 min n. Schäd.	35 min n. Schäd.	65 min n. Schäd.	95 min n. Schäd.
Kontrolle (n = 18)	23 (4,8)	23 (4,2)	17 (3,8)	14 (3,9)
1 x 10 ⁻² % Ruscus 5 x 10 ⁻⁴ % THMC (n = 5)	21 (4,4)	28 (7,2)	28 (7,7)	26 (7,6)
5 x 10 ⁻³ % Ruscus 1 x 10 ⁻² % THMC (n = 6)	25 (6,0)	30 (3,9)	27 (4,9)	24 (4,8)
5 x 10 ⁻³ % Ruscus 5 x 10 ⁻³ % THMC (n = 6)	47 (8,0) p = 0,019	52 (7,2) p = 0,002	40 (6,1) p = 0,006	36 (5,7) p = 0,008
5 x 10 ⁻⁵ % Ruscus 5 x 10 ⁻² % THMC (n = 5)	9 (3,6)	18 (4,4)	19 (2,3)	17 (2,2)

Tab. 7: Noradrenalin-Kontraktion in % im Vergleich zur Noradrenalin-Ausgangskontraktion vor der Schädigung (= 100 %) 5 min bzw. 35 min bzw. 65 min bzw. 95 min nach Schädigung bei Vorbehandlung mit verschiedenen Wirkstoffkombinationen. In Klammern angegeben ist die Standardabweichung; im Falle eines signifikanten Ergebnisses ($p \leq 0,05$) ist zusätzlich p angegeben; n = Anzahl der durchgeführten Versuche

Abb. 21 - 24: Verbleibende Noradrenalin-Kontraktion nach der Schädigung in % des Ausgangswertes vor der Schädigung (= 100 %) bei Vorbehandlung mit verschiedenen Kombinationen aus Ruscus und THMC im Vergleich zu den Kontrollen. Es wurden jeweils die 4 aufeinanderfolgenden Noradrenalingaben einer Kombination zu einer Graphik zusammengefaßt. Signifikante Ergebnisse sind mit Sternen gekennzeichnet (* bei $p \leq 0,05$, ** bei $p \leq 0,02$, *** bei $p \leq 0,01$). Die Standardabweichung wurde in der üblichen Form dargestellt. (Aus zeichnerisch-technischen Gründen ist die Einwirkzeit der Etacrynsäure (= 15 min) um 5 min verkürzt dargestellt)







4. DISKUSSION

4.1. Trimethyl-Hesperidin-Chalcon

Die Versuche mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon zeigten in einem relativ großen Konzentrationsbereich von $5 \times 10^{-5} \%$ bis $1 \times 10^{-1} \%$ signifikant positive Ergebnisse, wobei Verbesserungen um bis $25 \Delta \%$ gegenüber den Kontrollen erreicht wurden. Dennoch blieben die Noradrenalininkontraktionen um ca. 60 % gemindert im Vergleich zu den Kontrollen mit ca. 80 %-iger Minderung. Bei einer Konzentration von $5 \times 10^{-6} \%$ Trimethyl-Hesperidin-Chalcon waren die Ergebnisse mit den Kontrollen gleich; somit war hier die untere Grenze des Wirkungsbereiches bereits unterschritten. Auf höhere Konzentrationen als $1 \times 10^{-1} \%$ wurde trotz noch signifikanter Ergebnisse bei dieser Konzentration verzichtet, da noch höhere Konzentrationen in der klinisch-pharmakologischen Anwendung keine Bedeutung mehr haben.

Relativ merkwürdig bleibt der Wirkungsabfall bei einer Konzentration von $5 \times 10^{-4} \%$, da zu höheren wie auch zu niedrigeren Konzentrationen wieder ein Wirkungsoptimum erreicht wird. Auch die durchgeführte Wiederholung der Versuche bei dieser Konzentration brachte kein anderes Ergebnis. Somit muß der Wert als gegeben hingenommen werden. Auch jahreszeitlich bedingte Änderungen dürften keine nennenswerte Rolle spielen, da versucht wurde, alle Versuchsreihen und Konzentrationen auf möglichst viele Tage zu verteilen. Man könnte dieses Phänomen evt. so erklären, daß hier zwei voneinander unabhängige Wirkungsmechanismen zum Tragen kommen, die in verschiedenen Konzentrationsbereichen ihr Wirkungsmaximum entfalten, und zwischen beiden Maxima liegt der relative Wirkungsverlust.

Kleinere Abweichungen von einer eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehung oder geringfügige Verschiebungen der Wirkungsmaxima zu den verschiedenen Zeiten der Noradrenalingabe sind aller Wahrscheinlichkeit nach auf die hier zu erreichende Versuchsgenauigkeit zurückzuführen.

Die im Vergleich zu den übrigen Noradrenalingaben relativ schlechten Ergebnisse einiger Konzentrationen bei der 1. Noradrenalingabe dürften wahrscheinlich auf die erst kurz zurückliegende Schädigung der Organe zurückzuführen sein. Bei den nachfolgenden Noradrenalingaben zeigt sich kein größerer Erholungseffekt mehr; eher fallen die Werte wieder etwas ab: im großen und ganzen halten die Organe dann aber relativ stabil ihren Funktionszustand aufrecht.

Was die Wirkung der Bioflavonoide auf die glatte Muskulatur betrifft, so ist in der Literatur kaum etwas darüber zu finden. Die meisten Studien befassen sich mit der permeabilitätssenkenden und membranstabilisierenden Wirkung auf Kapillaren (17/31/3). Bekannt ist eine gewisse spasmolytische Wirkung, evt. auch eine gewisse Hemmung der Muskelaktion (31/3), worauf sich die beobachtete Tonusabnahme und Amplitudenminderung nach Trimethyl-Hesperidin-Chalcon-Gabe bei Konzentrationen ab $5 \times 10^{-2}\%$ zurückführen ließe.

Eine bei Estler vermerkte periphere tonisierende Wirkung ist für diese Versuche nicht relevant, da dieser Effekt indirekt über einen verminderten Adrenalin- und Noradrenalinabbau zustande kommt, der bei diesen Versuchen unwirksam wird, da isolierte Organe keiner nervösen bzw. humoralen Beeinflussung ausgesetzt sind. Diese in der Literatur (31/17/21) mehrfach beschriebene Wirkung eines verzögerten Katecholaminabbaus und damit einer verstärkten und verlängerten Katecholaminwirkung bleibt für meine Versuche belanglos, da das Überangebot an Noradrenalin hier so groß ist, so daß der verzögerte langsame enzymatische Abbau dabei außer Acht gelassen werden kann. In welcher Weise Trimethyl-Hesperidin-Chalcon seine schützende Wirkung ausübt, kann mit diesen Versuchen nicht aufgeklärt werden. Sicher ist nur, daß diese Wirkung nicht über übergeordnete nervöse oder humorale Beeinflussung zum Tragen kommt, da dieser Weg bei isolierten Organen nicht mehr besteht. Eventuell kommt die Wirkung durch einen Schutz der Membranen und

deren Rezeptoren zustande; eine Wirkung der Bioflavonoide auf Membranen und deren antioxidative Wirkung ist bekannt. Denkbar wäre auch, daß die Wirkung indirekt über eine Beeinflussung von Enzymen erreicht wird; es ist die Beeinflussung der verschiedensten Enzyme durch Bioflavonoide in der Literatur beschrieben worden. Es ist jedoch auch nicht auszuschließen, ob Trimethyl-Hesperidin-Chalcon mit der Etacrynsäure in Wechselwirkung tritt und so die Schädigung zum Teil verhindert. All diese Überlegungen bleiben reine Spekulationen. Fest steht nur, daß die Wirkung am Organ selbst zustande kommt. Es darf auch als relativ sicher angenommen werden, daß die Schädigung durch Etacrynsäure nach Vorbehandlung mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon im Organbad im Vergleich zu den Kontrollen vermindert werden kann, wenngleich die Organe trotzdem noch mit einer Kontraktionseinbuße von ca. 60 % auf die Schädigung reagieren.

4.2. Ruscus aculeatus

Die Versuche mit Ruscus brachten weit weniger offensichtliche Ergebnisse als mit Trimethyl-Hesperidin-Chalcon. Der Konzentrationsbereich, in dem eine positive Wirkung zu verzeichnen war, ist wesentlich schmaler. Nur bei einer Konzentration von 5×10^{-3} % erzielte man bei den Noradrenalingaben nach 65 und 95 Minuten signifikante Ergebnisse, mit einem Unterschied zu den Kontrollen von ca. 20Δ %. Zu beiden Seiten dieser Konzentration fällt die Wirkung ab. Die Konzentration von 5×10^{-2} % ist bereits schlechter als die Kontrolle. Bei den mit 1×10^{-1} %-iger Lösung durchgeführten Versuchen konnte sogar kaum mehr eine Kontraktion nach Noradrenalin beobachtet werden; das Kontraktionsdefizit betrug praktisch 100 %. Dieses Ergebnis läßt an eine Wirkungsumkehr denken, d. h. an einen negativen Einfluß von Ruscus bei dieser Konzentration, da die Werte schlechter sind als die bei den Kontrollversuchen erzielten Ergebnisse. Ganz auszuschließen ist auch hier eine Wechselwirkung zwischen

Ruscus und Noradrenalin einerseits und Ruscus und Etacrynsäure andererseits nicht, die bei diesen Konzentrationen zum Tragen kommt. Bei den positiven Ergebnissen aller übrigen Konzentrationen waren keine größeren Unterschiede als 10Δ % zu den Kontrollen zu erzielen.

Über Ruscus aculeatus und dessen Wirkung gibt es noch weit weniger Literatur als über die Bioflavonoide, vor allem fehlen Ergebnisse und Untersuchungen aus den letzten Jahren. Auch für Ruscus lassen sich keine Hinweise in der Literatur finden, womit man den Wirkungsmechanismus in meinen Versuchen erklären könnte; dazu ist noch zu wenig über Ruscus bekannt. Beschrieben ist die gefäßtonisierende Wirkung von Ruscus (32), die ich an den Organen bei Konzentrationen ab 5×10^{-2} % und höher beobachten konnte. Die kontrahierende Wirkung war jedoch nicht von langer Dauer; nach einigen Minuten war fast immer der Ausgangszustand wieder erreicht. Über das Zustandekommen der protektiven Wirkung läßt sich praktisch genauso wenig oder noch weniger sagen als bei Trimethyl-Hesperidin-Chalcon. Fest steht wieder nur, daß die Wirkung am Organ selbst entfaltet wird und nicht übergeordnet über nervöse oder humorale Reize zustande kommt.

Die positive Wirkung ist hier nur relativ schwach ausgeprägt, wie den Graphiken zu entnehmen ist, und bedenkt man eine Fehlerwahrscheinlichkeit von ± 10 %, so muß man eine Wirkung zumindest in Frage stellen. Einzig und allein bei einer Konzentration von 5×10^{-3} % scheint eine relativ gesicherte Wirkung vorhanden zu sein.

4.3. Kombinationsversuche

Die Kombination beider Substanzen brachte keine Vorteile. Einzig bei einer Kombination von Konzentrationen, die beide alleine schon signifikant positive Ergebnisse brachten, nämlich bei 5×10^{-3} % Ruscus aculeatus kombiniert mit 5×10^{-3} % Trimethyl-

Hesperidin-Chalcon wurden signifikante Ergebnisse erzielt. Dabei stimmten die erhaltenen Ergebnisse weitgehend mit denen überein, die man bei einzelner Anwendung der Substanzen erhielt; von einer additiven oder etwa potenzierenden Wirkung konnte nicht die Rede sein. Alle anderen versuchten Kombinationen ließen eher einen Antagonismus beider Substanzen vermuten: Konzentrationen, die alleine angewendet ein signifikantes Ergebnis brachten, wurden in Kombination mit der anderen Substanz nicht mehr signifikant positiv, wie den Tabellen zu entnehmen ist. Aus diesem Grund kann man die Kombination beider Substanzen nicht bejahen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Für meine Untersuchungen führte ich insgesamt 146 Versuche an isolierten Pfortadern von Ratten durch.

Es sollte dabei untersucht werden, inwieweit zwei bislang noch relativ unbekannte und noch wenig erforschte Substanzen, *Ruscus aculeatus* und Trimethyl-Hesperidin-Chalcon, dazu befähigt sind, eine mit Etacrynsäure erzielte Schädigung der Gefäße, speziell eine Schädigung deren kontraktiler Elemente verhindern bzw. zu vermindern.

Die Organe wurden zu diesem Zweck vor der Schädigung im Organbad mit diesen Substanzen in verschiedenen Konzentrationen für 10 Minuten inkubiert. Den Grad der Schädigung bestimmte man durch einen Vergleich der Kontraktion der Organe auf Noradrenalin vor und nach der Schädigung. Als Maß wurde dabei der Kontraktionsverlust in % genommen.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- Trimethyl-Hesperidin-Chalcon entfaltete eine signifikant ($p \leq 0,05$) protektive Wirkung in einem Konzentrationsbereich von 5×10^{-5} % bis 1×10^{-1} %, wobei bei der erhaltenen Dosis-Wirkungsbeziehung ein relativer Wirkungsverlust bei einer Konzentration von 5×10^{-4} % auffällig ist. Eventuell handelt es sich dabei um zwei verschiedene Wirkungsmechanismen dieser Substanz.
- *Ruscus aculeatus* brachte nur bei einer Konzentration von 5×10^{-3} % signifikante Ergebnisse. Ansonsten war der Effekt wesentlich geringer als bei Trimethyl-Hesperidin-Chalcon und auf einen wesentlich kleineren Konzentrationsbereich beschränkt. Bei einer den Versuchen anhaftenden Fehlerwahrscheinlichkeit von ± 10 % wird eine protektive Wirkung abgesehen von dem Ergebnis bei einer Konzentration von 5×10^{-3} % eher fraglich.
- Die Kombination beider Substanzen in verschiedenen Konzentrationen führte zu keiner Wirkungsverstärkung. Abgesehen von der Kombination 5×10^{-3} % *Ruscus aculeatus* und 5×10^{-3} % Trimethyl-Hesperidin-Chalcon waren die erzielten Ergebnisse

schlechter als die bei einzelner Anwendung der Substanzen in den gleichen Konzentrationen. Man könnte evt. an einen Antagonismus beider Substanzen denken.

Insgesamt läßt sich sagen, daß keine der beiden Substanzen die Schädigung in einem hohen Maße verhindern konnte: bei den Kontrollen lag der Kontraktionsverlust bei ca. -80 %; mit Hilfe der beiden Substanzen wurden keine recht viel besseren Ergebnisse als -60 % erzielt; d. h. um maximal 25 % konnte die Schädigung vermindert werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Aichinger, G., Giss, G. Vogel
Neue Befunde zur Pharmakodynamik von Bioflavonoiden und des
Roßkastanien-Saponins Aescin als Grundlage ihrer Anwendung
in der Therapie
Arzneim.-Forsch. 14, Heft 8 (1964)
- 2) Backhaus H. J.
Zur Wirkung von Aescin und Benzaron auf die durch Polidocanol
und Etacrynsäure geschädigten isolierten Pfortadern und Aor-
ten der Ratte
Dissertation, München 1981
- 3) Böhm K.
Die Flavonoide
Editio Cantor AG-Aulendorf, (1967)
- 4) Bohr D. F., B. C. McIvor, J. F. Rinehart
The effects of various flavone glucosides on the rate of pas-
sage of evans blue through the damaged capillary wall
J. Pharmacol. exp. Ther. 97, 243-249 (1949)
- 5) Braun H.
Arzneipflanzen-Lexikon
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1979)
- 6) Burnstock M.
Electrophysiology of smooth muscle
Physiol. Rev. 43, 482 (1963)
- 7) Capelli B., G. Conti, L. Laszt, B. Mandi
Action du facteur P sur les artères de l'embryon de poulet
cultivées in vitro
Angiologica 5, 28-40 (1968)
- 8) Caujolle F., P. Mériel, E. Stanislas
Sur les propriétés pharmacologiques de l'extrait de Ruscus
aculeatus L.
Ann. pharm. franc. 11, 103 (1953)
- 9) Chevillard L., B. Senault, M. Ranson
Activité anti-inflammatoire d'extraits de fragon épineux
(Ruscus aculeatus L.)
Med. Pharmacol. exp. 12, 109-144 (1965)
- 10) Clark W. G., T. A. Geissman
Potentiation of effects of epinephrine by flavonoid ("vitamin P"-
like) compounds. Relation of structure to activity
J. Pharmacol. exp. Ther. 95, 363-381 (1949)

- 11) Coget J.-M., J. F. Merlen
Cyclo 3: Effets biomicroscopiques sur le mésentère de grenouille
Angéiologie, 33-38 (1980)
- 12) Crismon J. M., R. R. Berez, J. D. Madden, F. A. Fuhrman
Rutin and other flavonoids as potentators of terminal vascular responses to epinephrine and as antagonists of vasodepressor materials
Amer. J. Physiol. 164, 391-399 (1951)
- 13) Démange J.
Pharmacologie clinique, (1973)
- 14) Dietz H., R. Feige
Die interne Behandlung der venösen Beinleiden unter besonderer Berücksichtigung des Ödems
Medizinische Monatsschrift 19, 422-425 (1965)
- 15) Drezner H. L., Coll
Capillary integrity. A review and interim report after five-year study of use of Hesperidin-C
Am. Proc. Dig. Treat. 6, 912-919 (1955)
- 16) Eichler Pavol
Zur Wirkung von HR auf die durch Polidocanol und Etacrynsäure geschädigten isolierten Pfortadern und Aorten der Ratte
Dissertation, München 1981
- 17) Estler C.-J.
Zur Pharmakologie der Bioflavonoide
Fortschr. Med. 89, 669-671 (1971)
- 18) Fabre P.
Unveröffentlichte Studien
Monpellier
- 19) Fukuda T.
Über die pharmakologische Wirkung der Flavonverbindungen
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Path. u. Pharm. 164, 685-694 (1932)
- 20) Gábor M.
The anti-inflammatory action of flavonoids
Akadémiai Kiadó, Budapest 1972
- 21) Gábor M.
Pharmacologic effects of flavonoids on blood vessels
Angiologica 2, 355-374 (223-242) (1972)
- 22) Gounun P.
Étude de la perméabilité capillaire dans l'évaluation objective d'un veinotonique
Phlébologie 33, 569-574 (1980)

- 23) Gugler R., H. J. Dengler
Inhibition of the catechol-O-methyl-transferase by flavonoids
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Path. u. Pharm. 274, (1972)
- 24) Hebeisen H. E.
Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen am Darm und
Blutgefäß der Katze in situ u. am isolierten Darm des Meerschw.
Dissertation, München 1968
- 25) Hiramatsu N.
Studien über das Vitamin P.
Japanese journal of dermatology and urology 46, 105 (1939)
- 26) Jeney A., J. Méhfs, Czimmer A. G., Sokoray L.
Die Wirkung der Flavonfarbstoffe auf das isolierte Herz, den
Blutdruck und das periphere Gefäßsystem
Arch. Exp. Path. Pharmacol. 187, 553-564 (1937)
- 27) Kappenberg R.
Experimentelle und klinische Erprobung von Tissan-Veno®
Therapiewoche 22, 39 (1972)
- 28) Kückle H. J., H. Wegener
Quantitative Untersuchungen über Wirksamkeit und Wirkungs-
stärke entzündungshemmender Substanzen
Ges. exp. Med. 118, 136-142 (1951)
- 29) Lockett M. F., D. A. Jarman
Assay of the capillary action of flavonoid compounds in mice
Brit. J. Pharmacol. 13, 11-16 (1958)
- 30) Ludwig H.
Erfahrungen mit Aescin und Bioflavonoiden bei geburtshilf-
lichen und gynäkologischen Indikationen
Fortschr. Med. 84, 713 (1966)
- 31) Lutomski J., K. Szpunar
Bisheriger Stand der pharmakologischen Untersuchungen über
Bioflavonoide
Deutsche Apotheker Zeitung 112, 553-559 (1972)
- 32) Müller I.
Ruscus aculeatus L., ein neues Venentherapeutikum
Deutsche Apotheker Zeitung 113, 1370-1375 (1973)
- 33) Phlebodril® und seine pharmakologischen Eigenschaften
Lipha Arzneimittel GmbH
- 34) Riesterer L., R. Jaques
The influence of anti-inflammatory drugs on the development
of an experimental traumatic paw oedema in the rat
Pharmacology 3, 243-251 (1970)

- 35) Rusznyak S., A. Szent Györgi
Vitamin P flavonols as vitamins
Nature, London 133, 27 (1936)
- 36) Salzmann P. U. Ehresmann, U. Adler
Der Mäusedorn - Ein Therapeutikum in der Proktologie
notabene medici, Melsungen 7, Heft 9 (1977)
- 37) Scarborough H.
Vitamin P
Biochem. J. 33, 1400 (1939)
- 38) Scarborough H.
Deficiency of vitamin C and vitamin P in man
Lancet 2, 644 (1940)
- 39) Scarborough H.
Observations of the nature of vitamin P and the vitamin P
potency of certain foodstuffs
Biochem. J. 39, 2718178 (1945)
- 40) Schuster J.
Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin, Dihydroergotamin,
Isoprenalin, Pindolol und Dopamin am isolierten Meerschwein-
chenileum
Dissertation, München 1978
- 41) Seidenberger A. V., I. Müller, H. J. H. Heindl
Tissan-Veno - Ein neues Venentherapeutikum
Therapiewoche 24, 8, 866 (1974)
- 42) Selsman J. V., S. Horoschak
The treatment of capillary fragility with a combination of
hesperidin and vitamin C
Am. J. Digest. Dis. 17, 92 (1950)
- 43) Somlyo A. P., A. V. Somlyo
Vascular smooth muscle
Pharmacol. Rev. 20, 197-272 (1968) und 22, 249-353 (1970)
- 44) Steinegger E., R. Hänsel
Lehrbuch der Pharmakognosie
Springer-Verlag 1972
- 45) Sterboul D., D. Krawieck
Etude clinique d'un vaso-moteur veineux: extrait de fragon
épineux
Gazette des hôpitaux civils et militaires 134, 375-379 (1962)
- 46) Tarayre J.-P., H. Lauressergues
Phytothérapie de l'insuffisance veineuse: essai pharmacolo-
gique de 3 préparations

- 47) Tesi D., W. G. Forssmann
Permeability studies with the interstitial tissue of the
rat mesentary. Effect of a flavonoid on the permeability
of interstitial tissue.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 322, 188-191 (1971)
- 48) Tissan®-Veno - Antivarikosum
Fissan pharma, Düsseldorf
- 49) Trease G. E., W. C. Evans
Pharmacognosy 11th Edition
London, Baillière Tindall, 1978
- 50) Vacek V.
Neuere Erkenntnisse über Vitamin P
Schweizer Medizinische Wochenschrift 71, 155-158 (1941)
- 51) Vitse M., J. C. Boulanger
Expérimentation clinique d'un facteur capillaro-veintrope:
le Cy 3
Picardie médicale 6 (1967)
- 52) Vogel G.
Experimental methods to examine substances and pharmacologi-
cal possibilities to influence the permeability of the blood-
lymph barrier
Progress in lymphology 1977
- 53) Vogel G., H. Ströcker
Die Wirkung von Pharmaka - insbesondere von Flavonoiden und
Aescin - auf den Lymphfluß und die Permeabilität der intak-
ten Plasma-Lymph-Schranke von Ratten für Flüssigkeit und
definierte Makromoleküle
Arzneimittel-Forschung 16, 1630-1634 (1966)
- 54) Warter P. J., H. L. Drezner, S. Horoschak
Effect of hesperidin and ascorbic acid on capillary fragility
in rheumatoid arthritis
Jour. Med. Soc. N. J. 1946
- 55) Wilson R. H., F. DeEds
The in vitro protection of epinephrine by flavonoids
J. Pharmacol. exp. Ther. 95, 399-406 (1949)
- 56) Wilson R. H., F. DeEds
Effects of Naringin and hesperidine on albino rats
Food Research 5, 89 (1940)

Die Versuche zu meiner Arbeit wurden im "Pharmakologischen Institut der Universität München" unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix in der Zeit von April bis November 1980 durchgeführt.

Mein herzlicher Dank gilt vor allem Herrn Professor Dr. W. Felix für die Überlassung des Themas und seine freundliche und zu jeder Zeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Recht herzlich danken möchte ich auch Frau Steigerwald und Fräulein Schubert, die mir bei technischen Schwierigkeiten immer mit ihrer freundlichen und bereitwilligen Hilfe zur Seite standen.

L E B E N S L A U F

Maria Magdalena Obermayr

- | | |
|---------------|--|
| 31. 12. 1956 | geboren als zweites Kind des Landwirts
Rudolf Obermayr und dessen Ehefrau Anna,
geb. Käsweber, in Berghofen (Landkreis
Ebersberg) |
| 1963 - 1967 | Besuch der Volksschule Moosach |
| 1967 | Aufnahme in den neusprachlichen Zweig
des Gymnasiums Grafing |
| 1976 | Reifeprüfung am Gymnasium Grafing |
| SS 1977 | Aufnahme des Medizinstudiums an der
Ludwig-Maximilians-Universität München |
| März 1979 | Ärztliche Vorprüfung |
| November 1983 | Staatsexamen und Approbation als Ärztin |

